

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ

АННОТИРОВАННЫЕ ДОКЛАДЫ, СТАТЬИ

Е.П. Деконенко

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГЕРПЕТИЧЕСКИМ ЭНЦЕФАЛИТОМ

Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им М.П.Чумакова РАМН

Герпетический энцефалит (ГЭ) является одним из распространенных и тяжелых энцефалитов в странах умеренного климата. Это наиболее частая причина спорадических фатальных случаев энцефалита у детей старше 6 мес. и взрослых в странах Европы, Сев. Америки, России и др. [13]. Его удельный вес составляет около 20% в структуре вирусных энцефалитов, а частота 2 - 4 случая на 1 млн. населения в год [23]. Большое число тяжелых осложнений со стороны нервной и психической сферы заставляет обращать на эту форму энцефалита еще более серьезное внимание [12,26]. В 1978 г. английские исследователи Elion, Hitchings и Black синтезировали ацикловир, показавший свою эффективность при лечении герпетической инфекции. За это в 1988 г. они были удостоены Нобелевской премии. Успешное применение ацикловира у больных с ГЭ произвело переворот в терапии этого заболевания.

В зарубежной литературе имеется ряд публикаций, освещающих эффективность применения противогерпетических препаратов при ГЭ (видарабин, ацикловир) и их воздействие на течение болезни и исходы. Применение ацикловира у больных с ГЭ снизило летальность при этом заболевании с 70% до 19-30%. Отмечено его влияние на уменьшение летальности, частоты психоорганических осложнений, инвалидизации переболевших и др. [22,25]. В отечественной литературе подобных исследований мы не обнаружили.

Пациенты и методы

Среди наших пациентов были лица как получавшие, так и не получавшие ацикловир - основной этиотропный препарат, кардинально влияющий на течение, исходы и летальность при ГЭ. При анализе клинических проявлений и исходов заболевания больные были разделены на 2 группы: не получавшие лечение ацикловиром (54 чел) и получавшие ацикловир (58 чел). При сравнении этих групп пациентов был проведен анализ основных клинических синдромов и результатов, полученных при исследовании дополнительными методами: КТ, МРТ, ЭЭГ, ЦСЖ для того, чтобы убедиться в корректности сопоставления обеих групп пациентов. Важность постановки позитивного или негативного диагноза очевидна: это назначение полноценного лечения, определение прогноза, уход от проведения ненужных исследований и назначений. Большое значение при постановке диагноза ГЭ имеет его достоверность, подтвержденная методами клинических, лабораторных, инструментальных и специальных (вирусологических, серологических) исследований. Это важно ввиду его клинического сходства с другими заболеваниями инфекционной и не инфекционной природы, поскольку поставить правильный диагноз ГЭ только по клиническим признакам невозможно [12;22;23].

Особое внимание уделялось методам вирусологической (серологической) диагностики больных, определение их связи с инфицированием вирусами герпеса (ВПГ 1,2 типа). Обследование больных проводилось в течение более, чем 30 лет, и за эти годы в ряде случаев менялись возможности и методы вирусологической и инструментальной диагностики.

Ранее нами уже было представлено суммарное описание клинических проявлений у 112 больных с герпетическим энцефалитом за ряд

лет (1971-2008 гг.) [4]. Средний возраст пациентов составлял 37,9±14,8 лет. По половому составу преобладали мужчины - 74 чел, женщин было 38 чел. Соотношение мужчины: женщины составляло 1,9:1. Исходы болезни: 90(80%) человек остались живы, 22(20%) умерли.

Результаты

В группе больных, не получавших ацикловир, (54 чел) было 17 женщин и 37 мужчин. Средний возраст пациентов 40±14 лет. Лица, не получавшие ацикловир в качестве основного препарата, находились на лечении с 1971 по 1990 гг. (5 чел. после 1991 г.).

Вирусологические (серологические) исследования. Для этиологической верификации больных и определения связи заболеваний с ВПГ проводилось исследование антител в

ЦСЖ, сыворотках крови и выделение ВПГ и его антигена у 36 оставшихся в живых и 18 умерших пациентов. При исследовании антител применялись реакции связывания комплекта (РСК), подавления геагглютинации (РПГА), метод флуоресцирующих антител (МФА) с клетками ликвора, иммуноферментный анализ (ИФА) и др. Положительным считалось 4-х кратное и более увеличение антител при динамическом исследовании (в первые дни поступления в стационар и через 10-15 дней). Выделение ВПГ на культурах тканей проводилось из ЦСЖ и мозга умерших. Для выявления антигенов ВПГ в отпечатках мозга и внутренних органов умерших применялся также МФА.

Таблица 1

Результаты исследования антител к ВПГ в крови и ЦСЖ

Число обследованных	Исследование выживших пациентов		Исследование умерших	
	Сыворотки крови	ЦСЖ	Сыворотки крови	ЦСЖ
Положительные результаты	22(81%)	32(100%)	7(58%)	6 (50%)
Всего	27(100%)	32(100%)	12(100%)	12(100%)

Серологическое исследование антител в крови и ЦСЖ проводилось у 32 выживших и 12 умерших (таблица №1). Сочетанное исследование антител в ЦСЖ и сыворотках крови проводилось у 33 чел. У 2 оставшихся в живых больных из ЦСЖ выделены вирус (1 чел) и антиген ВПГ (1 чел). Из 6 умерших вирус из мозга выделен у 4 и антиген ВПГ в отпечатках мозга у 2 пациентов. У 6 умерших, у которых не было вирусологического подтверждения ГЭ, диагноз поставлен на основании патоморфологических (гистологических) данных, типичных для некротического (герпетического) энцефалита, клинических признаков и при отсутствии другого альтернативного диагноза.

В таблице 2 представлены основные признаки заболевания у лиц, не лечившихся

ацикловиром. 8 пациентов поступали в поздние сроки болезни, спустя 20-45 дней от дебюта заболевания, переводом из других больниц.

Таблица 2
Клинические показатели у больных, не получавших ацикловир

Показатели	Число больных N(%)
Число больных	54(100)
Средний день поступления	10
Острое начало заболевания	46(85)
Гипертермия	49(91)
Эпиприпадки	24(44)
Нарушения сознания	48(89)
Нарушения психики	45(83)
Нарушения речи (дисфазии)	25(46)
Параличи и парезы	24(44)
Менингеальные знаки	12(22)
Воспалительные изменения в ЦСЖ	50(93)
Изменения при КТ головного мозга	32/26*(81)
Изменения при МРТ гол. мозга	1/1*
Психоорганический синдром	35/16*(46)
Летальные исходы	54/18*(33)

Примечание: *- первая цифра – число обследованных больных, вторая – число больных с положительными результатами.

Острый период у лиц, не получавших ацикловир, был бурным, проявляясь нарастающими нарушениями сознания (до сопора и комы), судорожным синдромом и нарушениями психики. У 8 больных отмечалось подострое развитие заболевания с длительным недомоганием, снижением трудоспособности, странностями поведения, субфебрильной температурой. У 14 больных начало заболевания было по типу острого нарушения мозгового кровообращения с повышения цифр артериального давления, эпилептиками, нарушением сознания.

По степени тяжести нарушений в исходе за-

болевания пациенты были условно разделены на 3 группы: в 1-ой и 2-ой группе были пациенты, оставшиеся в живых; в 3 группу включены умершие. По числу больных в каждой группе они были практически равноценными.

Высокая температура (38-39°C) наблюдалась у 50 больных. У 2-х пациентов в дебюте заболевания температура была субфебрильной, ещё у 2-х – на нормальных цифрах.

Судорожный синдром в остром периоде наблюдался у 24 (44%) больных и проявлялся нарушением сознания, тоническими и клоническими судорогами. У 5(9%) больных эпилептические припадки были повторными, принимая характер эпилептического статуса. Эпистатус имел место у умерших пациентов (3 чел) и у больных с очень тяжелым течением (2 чел). У 16(30%) больных эпилептические припадки были однократными или повторялись два-три раза в ходе болезни. У 3(9%)чел наблюдались локальные (джексоновские) судороги.

Нарушения сознания у больных с очень тяжелым течением и умерших определялись в 94- 100% случаев, у остальных с тяжелым течением – в 68% случаев. У 10 чел. уровень нарушения сознания достигал комы, у 7 – сопора, у остальных определялись спутанность сознания, агрессивность, оглушенность, негативизм, аспонтанность и др.

Нарушения психики во всех подгруппах были частыми и колебались от 74 до 100%. Параличи и парезы наблюдались у 24 чел. По клиническому синдрому у 3-х отмечался тетрапарез, у 16- гемипарезы, у 4- монопарезы верхних конечностей, у 1- нижний парапарез.

Число клеток в ЦСЖ у живых колебалось от 5 до 1012 в 1 мкл (в среднем 306±232). У 14(39%) больных наблюдалось повышение белка ЦСЖ (колебания 0,82-6,6 г/л); у 5(14%) - снижение глюкозы (колебания 1,2-2,1 ммоль/л). У 2-х больных цитоз составлял 4 и 6 клеток в 1 мкл, у одного из них с высоким белком (1,65 г/л). У 1 больного 3-х кратное исследование ЦСЖ не выявило отклонений.

У 32 пациентов проведено исследование го-

ловного мозга методом краниальной КТ. У подавляющего большинства пациентов найдены изменения в виде очагов пониженной плотности. У 4 чел изменений не было, в том числе у одного умершего, у которого КТ проводилась на 6 дб. Патологоанатомическое исследование, проведенное у него после летального исхода на 79 дб., выявило очаги некрозов в теменно-височно-затылочных отделах левого полушария головного мозга. Очевидно, формирование очагов некрозов произошло после 6 дб. У 2-х больных обнаружены признаки гидроцефалии без очаговых изменений. У 13 больных определялись очаги в обеих гемисферах или несколько очагов в одном полушарии. У 13 пациентов наблюдалось локальное поражение одной гемисферы. Локализации множественных и

единичных очагов у большинства больных определялась в височных (15) и лобных (3) отделах головного мозга, составляя более 56% от общего числа компьютерно-томографических нарушений. На преобладающее число поражений передних отделов головного мозга при ГЭ, указывает большинство зарубежных и отечественных исследователей, проводивших КТ пациентов с ГЭ [3,6,8,9,14.]. Наряду с височными отделами очаги захватывали также гиппокамп, островок, центрально-теменные и срединные отделы большого мозга (таблицу 3).

Трое больных, перенесших ГЭ, обследовались через 2, 4 и 10 лет после острого периода. У всех отмечались кистозные изменения на месте очагов пониженной плотности.

Таблица 3

Изменения при краниальной КТ у лиц, не получавших ацикловир

Локализация очагов	Характер изменений			
	два и более очага	один очаг	Гидроцефалия	Отсутствие очагов
Височные области	8	7		
Лобные области	1	2		
Оба полушария	2	-		
Одно полушарие	1	-		
Срединные отделы полушарий	1	2		
Область внутренней капсулы	-	2		
Число пациентов	13	13	2	4

Исследование методом электроэнцефалографии проводилось у 41 пациента. У 37 пациентов обнаружены грубые, а у 2-х - умеренные изменения БЭА. Нарушения выражались в виде отсутствия альфа-ритма, высокоамплитудных волн патологической дельта-, тета-активности, эпилептических комплексов и других отклонений, носивших очаговый или распространенный характер. У 16 пациентов на фоне распространенных нарушений превалировали очаговые изменения, у 14 – они имели характер диффузного поражения без четкого очага, у 7-диффузные нарушения с большей выраженностью изменений в передних (лобно-височных) отделах. У 10 пациентов отмечалось совпаде-

ние очаговых и/или диффузных изменений при электроэнцефалографии с изменениями при КТ исследовании. Из 8 умерших пациентов, которым проводилось ЭЭГ исследование, у 6 выявлялись грубые 2-х сторонние нарушения. У одного умершего наблюдались отклонения на ЭЭГ в одной гемисфере, у другого – низкоамплитудная диффузная БЭА.

Лечение больных было комплексным, направленным на уменьшение отека мозга, борьбу с эпилептиками, нормализацию сердечно-сосудистой деятельности и дыхания, устранение неврологических нарушений, предупреждение бактериальных осложнений и др.

Исходы у лиц, перенесших ГЭ без назначе-

ния ацикловира, были следующими: грубый психоорганический синдром с резким снижением интеллекта и нарушениями поведения в сочетании с очаговыми поражениями нервной системы, требующие постоянного индивидуального контроля и/или помещения в психиатрические стационары были у 12 чел; у 3 пациентов наблюдалось отчетливое нарушение интеллектуально-мнестических функций, аффективная неустойчивость, очаговые нарушения (дисфазия, парезы конечностей и др.); у одного пациента - персистирующее вегетативное состояние; еще один пациент был оперирован с подозрением на абсцесс головного мозга, его дальнейшая судьба нам неизвестна.

У 9 пациентов отмечались умеренные нарушения поведения и интеллектуально-мнестических функций, органические нарушения нервной системы (дисфазия, эпилепсия и др.), у 4-х чел – легкие неврологические отклонения, у 4-х человек заметных нарушений не отмечалось, 2 пациента выпали из наблюдения.

Патологоанатомическое исследование выявило у 12 умерших на фоне отека и набухания головного мозга множественные очаги некрозов коры и белого вещества. У 6 умерших оча-

ги некроза располагались преимущественно в височных и теменно-височных отделах. У 4 пациентов очаги некроза соседствовали с гнойными очагами головного мозга и внутренних органов (вторичное инфицирование). У 2-х умерших некрозы носили геморрагический характер. Гистологические изменения захватывали оболочки и вещество мозга и проявлялись в виде пролиферации лимфоцитами периваскулярных пространств, глиальных узелков, очажков микро-некрозов, распространенной воспалительной реакции ткани мозга и других (Келли ЕИ).

В группе больных, получавших ацикловир, было 58 чел: 36 мужчин и 22 женщины. Средний возраст составлял $36,2 \pm 15,4$ лет. В этой группе было 4 летальных исхода.

Для диагностики больных применялись клинические, вирусологические, молекулярно-биологические, нейровизуализационные, лабораторные и другие методы. У 11(100%) больных проводилось исследование ЦСЖ методом ПЦР для выявления ДНК ВПГ. Из 11 чел ПЦР ЦСЖ была положительной у 6 в сроки от 1 до 20 дб (таблица №4). В первые 10 дней результат был положительным в 100%, во вторые – в 37,5%.

Таблица 4
Исследование ЦСЖ методом ПЦР на ВПГ-1,2 типа

	Обследование в 1-10 дни болезни	Обследование в 11-20 дни болезни и позже	Всего (абс/%)
Число обследованных больных	3	8	11 / 100
Положительные результаты (чел)	3	3	6 / 54,5
Положительные ответы в %.	100	37,5	

Сходные результаты приводятся в публикации Tyler KL [23]. Автор указывает, что ДНК ВПГ методом ПЦР определялась преимущественно в первые 10 дней от начала ГЭ. В одной из публикаций у пациентов с ГЭ, обследованных в первые 10 дней болезни, ПЦР была положительной в 100% случаев, в последующие 10 дней процент позитивности снижался до 30%

[21]. Aurelius E и соавт [7] обследовали ЦСЖ у 42 пациентов с ГЭ методом ПЦР: в течение первых 10 дней ДНК выявлялась в 100% случаев, во вторые – в 30%, в более поздние сроки – в 20% на фоне лечения ацикловиром.

Серологическое исследование на определение антител к антигенам вирусов проводилось у 58 чел. Исследовались антитела к ви-

русам герпеса: ВПГ1, ВПГ2, ВВЗ, ЦМВ, ВЭБ. При необходимости исследовались антитела к кори, паротиту, клещевому энцефалиту, Лайм-боррелиозу, краснухе, вирусу Западного Нила и другим. Подавляющему большинству проводилось определение антител методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определялся уровень IgM и IgG антител в сыворотках и ЦСЖ в корреляции с уровнем референс-антител. У больных, исследование которым проводилось методами РСК, РПГА и другими, положительными считалось 4-х кратное и более увеличение антител в динамике болезни. Одновременное исследование антител в ЦСЖ и сыворотках крови проводилось у 35 чел. Исследование антител только в сыворотках крови проводилось у 21 чел. Диагноз по биопсии мозга установлен у 1 чел.

Уровень специфических антител к ВПГ в ЦСЖ был выше, чем в сыворотках крови у 11 (19%) чел, что свидетельствовало об интратекальной выработке антител. Из них у 3 больных повышение антител было в ЦСЖ, в то время, как в сыворотках крови они оставались на фоновом уровне. Это свидетельствует о необходимости проведения одновременного параллельного определения уровней специфических антител в ЦСЖ и сыворотках крови.

В норме антитела к вирусным и в ряде случаев бактериальным возбудителям не содержатся в ЦСЖ. Антитела в ЦСЖ появляются или в результате нарушения ГЭБ и переходе из крови, или в результате их выработки иммунокомпетентными образованиями головного мозга (интратекальный синтез). Как правило, уровень антител в крови выше, чем в ликворе. Если же уровень антител в ЦСЖ выше, чем в крови, то это является несомненным свидетельством их собственного синтеза в ЦНС и служит одним из достоверных свидетельств инфицирования этим возбудителем [1,10,22].

У подавляющего большинства больных (57 чел) наблюдалось повышение антител к ВПГ-1 типа, и только у одного - к ВПГ-2 типа. У 3 больных наблюдалось одновременное повы-

шение антител к ВВЗ, ЦМВ и другим возбудителям (краснухе, гепатитам В, С), что было расценено как микст-инфекция. Подобные находки отмечают и другие исследователи [11]. Так, Elbers JM и соавт.(2007) при обследовании детей с ГЭ наблюдали коинфекцию с ≥ 1 патогеном у 10 из 16 пациентов [13].

У 4-х умерших были некрозы вещества головного мозга с признаками острого энцефалита (отек, воспаление, гибель нейронов и др.). У всех умерших в крови и у 3-х в ЦСЖ титр антител к ВПГ-1 был повышен (у одного больного ЦСЖ не исследовалась).

В таблице №5 представлены основные признаки заболевания у лиц, получавших ацикловир.

Таблица 5
Клинические показатели у больных, получавших ацикловир

Показатели	Число больных N(%)
Число больных	58(100)
Средний день поступления	6
Острое начало заболевания	57(98)
Гипертермия	55(95)
Эпиприпадки	30(52)
Нарушения сознания	53(91)
Нарушения психики	43(74)
Нарушения речи (дисфазии)	22(38)
Параличи и парезы	8(14)
Менингеальные знаки	16(28)
Воспалительные изменения в ЦСЖ	57(98)
Изменения при КТ головного мозга	25/20*(80)
Изменения при МРТ гол мозга	39/37*(95)
Психоорганический синдром	54/16*(30)
Летальные исходы	58/4*(7)

Примечание: *- первая цифра – число обследованных больных, вторая – число больных с положительными результатами.

В остром периоде у больных, получавших ацикловир, период нарастания неврологической симптоматики был менее продолжительным, чем у больных его не получавших.

Известно, что нарушения при нейровизуализации головного мозга у больных с ГЭ являются характерными признаками заболевания и часто имеют диагностическое и прогностическое значение, указывая на поражение височных областей с одной или обеих сторон. Большинство

исследователей в своих работах уделяют этому особое внимание [16,18,19]

Нейровизуализация проводилась у 52(100%) чел., в том числе только МРТ у 26(50%) чел., только КТ у 14(26,9%) чел., исследование обоими методами МРТ и КТ выполнено у 12(23,1%) чел. (таблица 6). По различным причинам не проводилась нейровизуализация у 6 человек (5 – оставшихся в живых и 1- умершей).

Таблица 6

Применявшиеся методы нейровизуализации

Вид исследования	Число обследованных больных	Однократное исследование	Повторные исследования
МРТ	27	19	8
КТ	14	8	6
МРТ+КТ	11	10	1
Всего	52	37	15

Нейровизуализация проводилась в следующие сроки (таблица 7).

Таблица 7

Сроки проведения нейровизуализации

Сроки нейровизуализации (в днях болезни)	Число обследованных больных	Процент обследованных больных
1-10	14	30
11-20	20	42,5
≥21	13	7,5
Всего	47	100

Изменения при нейровизуализации отсутствовали у 4(7,7%) чел. (все выжившие пациенты), из них у 3 чел. при КТ и у 1 чел. при МРТ исследовании. У одного из больных с ГЭ, верифицированного по клинической картине и иммунологическим тестам, КТ, проведенная на 4 дб., не выявила отклонений, но последующая МРТ на 17 дб. обнаружила очаги поражения. Подобный случай упоминают McGrath N и соавт. (1997), которые наблюдали у больного с ГЭ изменения на МРТ височной локализации, хотя проведенная ранее КТ была нормальной [17].

Сравнение признаков заболевания в подгруппах показало, что заболевание тяжело протекало во всех подгруппах, но у больных 1-й и

3-ей подгрупп отмечались более грубые и стойкие последствия. Они относились в основном к формированию тяжелого психоорганического синдрома в исходе заболевания.

По характеру изменений при нейровизуализации больные были разделены на 3 подгруппы: 1)с поражением обеих височных долей (15 чел.); 2)с поражением одной височной доли (25 чел.); 3) больные с сочетанным поражением височных долей и срединных структур (5 чел.).

Сравнение признаков заболевания в подгруппах показало, что заболевание тяжело протекало во всех подгруппах, но у больных 1-й и 3-ей подгрупп отмечались более грубые и стойкие последствия. Они относились преиму-

щественно к формированию тяжелого психоорганического синдрома в исходе заболевания.

Судорожный синдром в остром периоде наблюдался у 30(52%) больных и проявлялся нарушением сознания, тоническими и клоническими судорогами. У 4(7%) больных эпилептические припадки были многократными, принимая характер эпилептического статуса. У 26(45%) больных эпилептические припадки повторялись в ходе болезни или были однократными.

Параличи и парезы наблюдались у 6 человек: у 1 чел. - тетрапарез, у 4-х гемипарезы, у 1- монопарез ноги.

Грубые изменения при ЭЭГ исследовании определялись у 31 из 45 обследованных лиц. Наиболее выраженными они были в первой (у 12 из 13 чел) и третьей (у всех 5 чел) подгруппах, где проявлялись в виде доминирования дельта-тета активности амплитудой до 75-115 мкв. и более. Только у 1 пациента с 2-х сторонним поражением височных областей изменения были относительно умеренными, но с наличием распространенных дельта-тета волн амплитудой до 50 мкв. У 6 чел. 1 подгруппы отмечались пароксизмы эпилептической активности, снижение порога судорожной готовности и другие отклонения. Во 2 подгруппе грубые нарушения БЭА определялись у 14 из 22 пациентов в виде преобладания высокоамплитудной дельта-тета активности, билатерально-синхронных вспышек медленных волн или рядов «пик-волна», признаков очаговых поражений и других.

При исследовании ЦСЖ у 14(24%) больных в дебюте заболевания отмечались отклонения от обычного состава в виде белково-клеточной диссоциации (цифры белка 1,5- 3,3 г/л) у 7(15,5%) чел., гипогликоррахи (цифры 1,3- 2,1 ммоль/л) у 5(11%) человек и преобладания нейтрофильных лейкоцитов у 2(4%) чел.

Четыре человека, получавшие ацикловир, умерли на 11, 25, 46 и 56 дб. Назначение ацикловира у них было запоздалым - с 11- 14 дб. У 3 из них нарушение сознания в момент назначения ацикловира было на уровне комы, у одного – сопора.

При патологоанатомическом исследовании у 3 умерших наблюдались множественные очаги некрозов коры и подкорковых образований обоих полушарий с выраженным отеком головного мозга. У одного - очаги некрозов определялись преимущественно в теменных областях. При гистологическом исследовании отмечались нейронафагия, периваскулярные инфильтраты, образованные лимфоцитами и гистиоцитами, отек периваскулярных пространств, явления фибриноидного отека стенок сосудов, тромбозы капилляров, глиозные и микроглиальные узелки, распространенные диффузно в веществе мозга, микронекрозы с расположением в обоих полушариях и с преобладанием в височных и теменно-затылочных отделах. [2].

По мнению многих исследователей (14,19,26) патогномичных клинических признаков, однозначно определяющих диагноз ГЭ не существует. Диагноз ГЭ следует подозревать у любого пациента с прогрессирующим ухудшением уровня сознания, лихорадкой, изменениями ЦСЖ и очаговыми признаками поражения ЦНС при отсутствии альтернативного диагноза. Диагноз следует предполагать без промедления после осмотра больного. Начальное эмпирическое лечение рекомендуется проводить до подтверждения диагноза ГЭ, поскольку ацикловир (препарат выбора) относительно малотоксичен, а исход не леченого ГЭ непредсказуем. Быстрое применение ацикловира является кардинальным фактором в снижении летальности и осложнений при этом заболевании [19]. При постановке диагноза рекомендуется консультация невролога и инфекциониста.

Современный стандарт лечения ГЭ у взрослых и детей старше 3 мес. предусматривает внутривенное (в/в) введение ацикловира в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 14-21 дня. Применяемый в США и некоторых других странах видарабин обладает большими токсическими реакциями по сравнению с ацикловиром. Он не зарегистрирован в России и уступает ацикловиру по лечебному эффекту. Проведенные

контролируемые исследования по сравнению видарабина и ацикловира показали меньшую летальность при ацикловире. Летальность при лечении ацикловиром в дозе 30 мг/кг/сут. через 6 мес. наблюдения составляла 19%, через 18 мес. наблюдения она увеличилась до 28% [23]. Таким образом, ацикловир остается лекарством выбора при ГЭ. Несмотря на это, летальность и исходы при его применении оставляют желать лучшего [15,20]. McGrath N и соавт. (1997) считают, что хотя ацикловир снижает летальность при ГЭ, около 30% пациентов или умирает, или имеют тяжелые неврологические осложнения. У оставшихся 70% наблюдается выздоровление, но большинство из них имеют объективные расстройства, субъективные жалобы или оба вида нарушений [17].

Все 58 наших пациентов получали ацикловир в первые дни поступления в больницу, когда вероятность диагноза ГЭ была высока. Параллельно больным проводились серологические и вирусологические тесты. Если сим-

птомика больных в ходе лечения заставляла предполагать другой диагноз и обследование заболевания на связь с ВПГ не подтверждалась, то лечение отменялось или изменялось соответственно новым данным. Ацикловир вводился строго внутривенно медленно в 500 мл или более физиологического раствора. Доза препарата назначалась в зависимости от тяжести заболевания и составляла 10-30 мг/кг веса в сутки. Суточная доза делилась на 3 введения, каждое через 8 часов. Введение ацикловира продолжалось в течение 14-21 дней в зависимости от состояния пациента. Осложнения были редкими: у одной больной на фоне введения ацикловира был судорожный припадок, но при увеличении дозы препарата судороги купировались. У некоторых больных были умеренные явления флебита верхних конечностей, не требующие специального лечения.

В таблице 8 приведены суммарные результаты показателей у больных, получавших и не получавших ацикловир.

Таблица 8

Клинические показатели у больных, получавших и не получавших ацикловир

Показатели	Группы больных	
	1-я группа-больные, не получавшие ацикловир N(%)	2-я группа-больные, получавшие ацикловир N(%)
Число больных	54(100)	58(100)
Средний день поступления	10	6
Острое начало заболевания	46(85)	57(98)
Гипертермия	49(91)	55(95)
Эпиприпадки	24(44)	30(52)
Нарушения сознания	48(89)	53(91)
Нарушения психики	45(83)	43(74)
Нарушения речи (дисфазии)	25(46)	22(38)
Параличи и парезы	24(44)°	8(14)°
Менингеальные знаки	12(22)	16(28)
Воспалительные изменения в ЦСЖ	50(93)	57(98)
Изменения при КТ головного мозга	32/26*(81)	25/20*(80)
Изменения при МРТ гол мозга	1/1*	39/37*(95)
Психоорганический синдром	35/16*(46)°	54/16*(30)°
Летальные исходы	54/18*(33)°	58/4*(7)°

Примечание: * - первая цифра – число обследованных больных, вторая – число больных с положительными результатами, °) - различия между группами статистически достоверны (p<0,001)

При сравнении 2 групп больных, видно, что они не различались существенно по остроте заболевания, температуре острого периода, нарушениям сознания и психики, эпилептикам, выраженности менингеальных знаков, воспалительным изменениям ЦСЖ, изменениям при КТ исследовании головного мозга. Определенные различия в обеих группах наблюдались по времени госпитализации от начала болезни (10-й дб. у больных 1-й группы и 6 дб. – у второй). Более длительные сроки от начала болезни до поступления больных в стационар в 1-й группе объясняется тем, что 8 больных этой группы поступали на поздних сроках от начала заболевания переводом из других медицинских учреждений. Различия по частоте параличей, нарушениям психики в периоде реконвалесценции и летальным исходам было статистически достоверным ($p < 0.001$), т.е. в группе пациентов не получавших ацикловир статистически достоверно было больше число пациентов с параличами, психоорганическими нарушениями и летальными исходами. Различия по гипертермии, речевым нарушениям и частоте эпилептиков не были достоверными ($p > 0.05$) [5].

Большинство исследователей считают, что основными факторами, влияющими на исходы ГЭ у взрослых и детей являются: возраст, уровень сознания в момент начала лечения, длительность энцефалита и вирусная нагрузка (количество вируса в ЦНС). Так, если уровень сознания при поступлении больного на лечение составляет 6 баллов или меньше по шкале Глазго, то неблагоприятный прогноз вероятен безотносительно возраста пациента. Если длительность болезни до начала лечения составляет 4 дня или меньше, тогда вероятность благоприятного исхода составляет 72-92% [23].

Выводы

1. За более чем 40 лет изучения ГЭ в России не отмечено существенного патоморфоза его клинических проявлений.

2. При подозрении на энцефалит применение ацикловира следует начинать как можно

раньше с параллельным определением этиологии заболевания.

3. При серологической диагностике ГЭ целесообразно проводить одновременное параллельное определение уровней специфических антител в ЦСЖ и сыворотках крови.

4. Магнитно-резонансная томография головы является предпочтительным методом инструментальной диагностики ГЭ.

5. Применение ацикловира для лечения больных ГЭ уменьшает летальность более чем в 3 раза по сравнению с нелечеными случаями, облегчает тяжесть течения, улучшает исходы заболевания, уменьшает число двигательных поражений (парезов, параличей).

ЛИТЕРАТУРА

1. Деконенко ЕП, Уманский КГ, Андреева ЛС. Диагностическое значение иммунологического исследования спинномозговой жидкости при нейроинфекциях. Ж невр и псих им. СС Корсакова, 1985; вып.7: с.1032-1038.
2. Деконенко ЕП, Куприянова ЛВ, Рудометов ЮП и др. Герпетический энцефалит-клиника и диагностика. "Альманах клинической медицины", 2000, т.3: с.143-147.
3. Деконенко ЕП, Рудометов ЮП, Коновалов РН, Кротенкова МВ. Роль современной диагностики и терапии в исходах герпетического энцефалита. Неврологический журнал, 2005, №5, с. 18-23.
4. Деконенко ЕП, Рудометов ЮП, Куприянова ЛВ. Герпетический энцефалит по материалам многолетних наблюдений. Сб: Новые стратегии в неврологии, Киев, 2009, с.276-283.
5. Закс Л. Статистическое оценивание. Пер с немецкого. М, Статистика, 1976.
6. Лещинская ЕВ, Мартыненко ИН. Острые вирусные энцефалиты у детей. М, Медицина, 1990.
7. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B et al. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay

- of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991;337:189–192.
8. Boos J, Esiri MM. *Viral Encephalitis*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1986.
 9. Brodtkorb E, Lindqvist M, Jonsson M, Gustafsson A. Diagnosis of herpes simplex encephalitis. A comparison between electroencephalography and computed tomography findings. 1982; 66(4): 462-71.
 10. Cappel R, Thiry L, Clinet G. Viral antibodies in the CSF after acute CNS infections. *Arch neurol*. 1975. 32: 629-631.
 11. Casas I, Tenorio A, de-Ory F et al. Detection of both simplex and varicella-zoster viruses in cerebrospinal fluid from patients with encephalitis. *J Med Virol*, 1996; 50(1): 82-92.
 12. Chataway J, Davies NWS, Farmer S et al. Herpes simplex encephalitis: an audit of the use of laboratory diagnostic tests. *Q.J.Med* 2004; 97: 325-330.
 13. Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE et al. A 12-Year Prospective Study of Childhood Herpes Simplex Encephalitis: Is There a Broader Spectrum of Disease? *Pediatrics*. 2007; 119:399-407.
 14. Johnson RT. Acute encephalitis. *Clin Inf Dis* 1996; vol.23:219-226.
 15. Kennedy PGE and Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *J of Neurol Neurosurg and Psych*, 2002; 73: 237-238.
 16. Lewis H, Gibbon FM. Management of viral meningitis and encephalitis. *Curr Paediatr* 2000. vol.10:110-115;
 17. McGrath N, Anderson NE, Crosson MC, Powellb KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 321-326.
 18. Mindel A, Taylor J, Tideman RL et al. Neonatal herpes prevention: a minor public health problem in some communities. *Sex Transm Inf*, 2000, vol.76: 287-291.
 19. Pritz T. *eMedicine, Emergency Medicine* Oct 11, 2007.
 20. Raschilas F, Wolff M, Delatour F et al. Outcome of and Prognostic Factors for Herpes Simplex Encephalitis in Adult Patients: Results of a Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 254-260.
 21. Revello MG, Baldanti F, Sarasini A et al. Quantitation of herpes simplex virus DNA in cerebro-spinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis by the polymerase chain reaction. *Clin Diagn Virol* 1997;7:183–191.
 22. Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K et al. Acyclovir versus vidarabine in Herpes simplex encephalitis. *Lancet* 1984,#8405.vol.2:707-711.
 23. Tyler KL. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System: Encephalitis and Meningitis, Including Mollaret's. *HERPES* 11 Supplement 2, 2004; 57A-64A.
 24. Whitley RJ, Soong SJ, Hirsch MS et al. Herpes simplex encephalitis. Vidarabine therapy and diagnostic problems. *NEJM*, 1981, vol. 304, # 6:313-318.
 25. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986; 314: 144–149.
 26. Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA Jr et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis: diagnosis, presentation, and outcome. *JAMA*, 1989;262:234-9.