

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ
ИНФЕКЦИЙ
Г. Санкт-Петербург**

УТВЕРЖДАЮ Председатель секции
по педиатрии Ученого Совета
Минздрава России Доктор
медицинских наук, профессор

_____ Л.С.Балева

«_3_» декабря ____ 1999г.

**КЛИНИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ
ГЕРПЕТИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ У ДЕТЕЙ**

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**Санкт-Петербург
2000**

Пособие для врачей составлено сотрудниками НИИ детских инфекций г.Санкт-Петербурга Составители: М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко, М.Д. Черных, М.В. Иванова, А.П. Шумилина, Т.Н. Трофимова, Е.Ю Горелик, В.Н. Команцев, О.А. Аксенов, З.А. Осипова, Ю.А. Росин, Р.А. Насыров

В пособии впервые представлены клинико-патогенетические особенности герпетического энцефалита у детей в зависимости от различных путей инфицирования, течения и исходов заболевания. Описаны различные типы развития герпетической инфекции с поражением ЦНС у детей разных возрастных групп. Впервые показаны способами нейромиджа различные варианты поражения мозга и динамика этих изменений по мере роста и развития детей. Данные исследования сопоставлены с особенностями неврологического статуса и развития нервно-психической сферы ребенка. Подчеркнуты вопросы семейной предрасположенности к инфицированию вирусом герпеса и, исходя из особенно тяжелого течения инфекции у детей первого года жизни, предложены схемы профилактического приема противовирусных препаратов в семье. Освещены вопросы специфической и патогенетической терапии герпетического энцефалита у детей.

Пособие предназначено для врачей инфекционистов, неврологов, педиатров, неонатологов, реаниматологов.

Список сокращений.

ГЭ - герпетический энцефалит
ВПГ - вирус простого герпеса
ЦНС - центральная нервная система
ГГИ - генерализованная герпетическая инфекция
ЭЭГ - электроэнцефалография
КТ - компьютерная томография
МРТ - магнитно-резонансная томография
НСГ - нейросонография
ЦСЖ - цереброспинальная жидкость
АГ - антиген
АТ - антитела
ИФ - интерферон
ИФРЛ -интерфероногенная реакция лейкоцитов
ПОЛ - перекисное окисление липидов
ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр
1. Введение	3
2. Материально-техническое обеспечение метода	3
3. Описание метода. Патогенез.	4
4. Клиника	4
4.1. Клинике- неврологическая характеристика герпетического энцефалита у новорожденных	4
4.2. Клинике - неврологическая характеристика ГЭ у детей, заболевших в возрасте до 24 месяцев	7
4.3. Клинике- неврологическая характеристика ГЭ у детей дошкольного и школьного возраста	8
5. Методы лабораторной диагностики герпетического энцефалита	10
6. Методы лечения герпес-вирусных заболеваний	10
7. Показания и противопоказания к применению метода	15
8. Эффективность использования метода	15
Список литературы	15

1. Введение

Известен нейротропизм герпетических вирусов, вызывающих разнообразные поражения головного и спинного мозга, а также периферической нервной системы. Наиболее изучена клиника герпетических энцефалитов (ГЭ), которые обусловлены вирусами простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), ВПГ-2-го типа (ВПГ-2) и цитомегаловирусом (ЦМВ). Однако и другие герпетические вирусы также могут быть причиной заболеваний нервной системы (энцефаломиелиты, полинейропатии, ганглиониты): вирус Эпштейна-Барр, ветряной оспы и опоясывающего герпеса, вирусы герпеса человека 6, 7 и 8 типов. Инфицированность человека герпетическими вирусами может произойти в различные сроки: внутриутробно (через плаценту) на разных сроках гистации, при рождении и в первую неделю после рождения (перинатальное инфицирование), а также в различные периоды жизни ребенка при контакте с родителями и другими людьми, переносящими острую герпетическую инфекцию в виде гингивита, стоматита, генитального герпеса, офтальмогерпеса и др). Считается, что Инфицированность вирусами ВПГ и ЦМВ у детей к 10 годам достигает 70%, а у взрослых репродуктивного периода - 95-100%. Однако, клинические проявления герпетической инфекции встречаются значительно реже, вследствие способности вирусов проникать в клетки чувствительных нервных ганглиев и длительное время находиться там в латентном состоянии. Периодическая активация вирусов герпеса зависит от многих факторов, но основным является ослабление иммунитета под воздействием интеркуррентных инфекций, стресса и других факторов. Вышесказанное обуславливает два варианта развития герпетической инфекции с поражением ЦНС - врожденной и приобретенной, которая может протекать в виде локализованной (герпес кожи, слизистых, глаз, гениталий, мозга) или генерализованной герпетической инфекции с очагами поражения во внутренних органах и мозге. Наименее изучена клиника герпетического энцефалита, особенно его ранних проявлений, у новорожденных и детей различных возрастных групп, хотя с данной проблемой встречаются врачи различных специальностей - педиатры, неонатологи, неврологи и реаниматологи. Недостаточные знания врачами первых признаков заболевания, динамики развития, течения и осложнений ГЭ у детей приводят к поздней диагностике и неадекватности терапии, что обуславливает высокую летальность (30-50%) и тяжелые резидуальные последствия (60%). Тогда как раннее применение этиотропных препаратов, в частности, зовиракса при ГЭ приводит к снижению летальности вдвое (21%) и выздоровлению большинства переболевших (56%). Особую проблему представляют случаи рецидивирующего герпетического поражения ЦНС, с нередким вовлечением в процесс других органов и тканей. Обсуждаемые в литературе предложения по применению вакцины и иммуностимуляторов различного класса являются спорными и пока мало эффективными, что требует поиска новых путей по предотвращению рецидивов заболевания. Несмотря на обширную литературу по герпетической инфекции, недостаточное освещение нашли вопросы оценки неврологического аспекта ГЭ как в остром, так и восстановительном периоде заболевания, хотя именно очаговые и диффузные поражения мозга определяют в дальнейшем способы реабилитации и возможность социальной адаптации ребенка.

2. Материально-техническое обеспечение метода.

Для обеспечения метода необходимо стандартное оборудование: мебель медицинская для оснащения палат (Гипро НИИЗдрав. №86/1027-2-2), и лекарственные препараты: зовиракс («Глаксо Велком», Великобритания), ацикловир (007954), валацикловир (валтрекс «Глаксо- Велком», Великобритания), фамцикловир (фамвир, «Смит Кляйн Бичем», Великобритания), фоскарнет (фоскавир, «Астра», Швеция), ганцикловир (цимевен/цитовен, «Ф.Хоффман-Ля Рош», Швейцария), лазикс (0063), альбумин (71/421/21), глицерин (70/367/30), дексазон (007329), пирацетам (79/463/7), трентал (00540), ГОМК (69/737/9), фенobarбитал (79/702/15), делакин (005662).

3. Описание метода

Патогенез

Герпетический энцефалит - острое инфекционное заболевание головного мозга, обусловленное вирусами простого герпеса, отличается развитием некрозов в мозговой ткани и характеризуется выраженными общемозговыми и локальными симптомами поражения ЦНС. ГЭ может протекать на фоне ГГИ, либо при изолированном поражении головного мозга. ВПГ-1 и ВПГ-2 могут вызвать тяжелое поражение головного мозга при внутриутробном инфицировании (трансплацентарная передача), но в большинстве случаев инфицирование плода происходит непосредственно перед родами после разрыва околоплодных оболочек восходящим путем (критический период - 4-6 часов) или во время родов при прохождении через инфицированную шейку матки или влагалище. Входными воротами при этом являются кожа, глаза, слизистая рта, дыхательные пути. В постнатальный период заражение ребенка происходит при контакте с окружающими, имеющими обострение кожного герпеса. Инфицирование доношенных детей и детей старше 2 лет приводит чаще к персистенции вируса герпеса в сенсорных ганглиях и развитие энцефалита связано с активацией латентного вируса и продвижением его в мозг периневральным путем.

Развитие ГЭ возможно при первичном заражении ВПГ (30% случаев) либо в связи с реактивацией латентной герпетической инфекции (70%). Проникновение ВПГ в мозг происходит гематогенным путем, особенно при ГГИ, хотя считается, что в основном вирус попадает в ЦНС ретроаксонально из ганглиев тройничного, обонятельного, языкоглоточного и блуждающего нервов, реже - зрительного или глазодвигательных черепных нервов. Если началу ГЭ предшествовали стоматит или гингивит, то вирус проникает в мозг по тройничному нерву, обуславливая преимущественное поражение лобных и височных долей мозга. Если был эзофагит, то вирус распространяется по языкоглоточному и или блуждающему нервам, поражая стволовые отделы мозга. При первичной локализации герпетической инфекции в глазных яблоках (конъюнктивит, кератит, хориоретинит) вирус распространяется по зрительному или глазодвигательным нервам, вызывая поражение затылочных, либо лобных долей мозга. Вертикальный путь передачи осуществляется трансплацентарно (20%) или интра- и постнатально (80%).

Инкубационный период ГЭ составляет 2-26 дней, чаще всего - 9 -14 дней.

4. Клиника

4.1 Клиника- неврологическая характеристика герпетического энцефалита у новорожденных

ГЭ у новорожденных возникает на 1 - 4 неделе жизни, а при ГГИ чаще в первые 7 - 10 дней после рождения.

Клинические проявления герпетической инфекции с поражением ЦНС у новорожденных зависят от сроков инфицирования в перинатальном периоде (антенатальный, интранатальный, ранний неонатальный) и характера развития инфекции: локализованная (поражение мозга) и генерализованная (мозга, висцеральных органов и кожи).

Антенатальное инфицирование на ранних сроках беременности как правило заканчивается гибелью плода или рождением ребенка с пороками, несовместимыми с жизнью. Заражение на поздних сроках приводит к развитию внутриутробной ГГИ с поражением различных органов и систем и формированием пороков их развития, либо к изолированному энцефалиту. Обычно такие дети рождаются недоношенными с явлениями гипоксии. В клинической картине при рождении доминируют симптомы угнетения ЦНС в виде общей вялости ребенка, вялого сосания, снижения спонтанной двигательной активности, мышечной гипотонии, гипорефлексии. Если острый процесс заканчивается внутриутробно, отличительной особенностью является отсутствие общинфекционного синдрома при рождении и нормальные клинические и

биохимические показатели ликвора и крови. Исследование крови матери и ребенка выявляет АТ классов 1дМ и IgG 1-2 к ВПГ, нередко в сочетании с возбудителями других оппортунистических инфекций - ЦМВ, хламидиями, микоплазмами, токсоплазмами, листериями.

Органическое поражение мозга, выявляемое прижизненно с помощью НСГ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии или при патоморфологическом исследовании, характеризуется пороками развития, преимущественно срединных структур мозга; гипо- и аплазия мозолистого тела, отдельных долей мозга, червя мозжечка, сохранение эмбриональных полостей прозрачной перегородки, наличием микроцефалии, микро- и макрогирии, невыраженностью борозд второго порядка.

Наблюдение за детьми в катамнезе в течение 10-24 месяцев показывает грубую задержку психического и моторного развития, проявляющуюся развитием синдромов панагнозии, тетрапареза, нуклеарной дисплазии, а также присоединением миотонического, гиперкинетического, нейротрофического синдромов, полиморфной медикаментозно-резистентной эпилепсии.

Реже после рождения болезнь принимает острое течение по типу ГГИ или ЦМВ инфекции. Отмечается дыхательная недостаточность, нестабильность гемодинамики, геморрагический синдром, желтуха, гепатоспленомегалия. В неврологическом статусе с рождения выявляется нарушение сознания до комы, судорожный, гипертензионно-гидроцефальный синдром. В ликворе обнаруживается белково-клеточная диссоциация, а методом ПЦР из крови и ликвора удается выделить фрагменты ДНК ЦМВ или ВПГ 1 или 2 типов.

В остром периоде энцефалита у этих больных *методами нейровизуализации*, помимо вышеназванных пороков развития, определяется перивентрикулярная ишемия и отек преимущественно белого вещества головного мозга, а в дальнейшем формирование некротических кист, глиозных рубцов и кальцификатов, главным образом вокруг желудочков, в подкорковых ядрах и таламусах.

При интранатальном инфицировании заражение ВПГ происходит непосредственно перед родами при длительном безводном периоде (заражение восходящим путем после разрыва околоплодных оболочек), а также во время родов (при прохождении ребенка через инфицированные родовые пути матери). Заболевание чаще протекает в сочетании с различными оппортунистическими инфекциями, наиболее тяжело - при развитии острого ГЭ на фоне внутриутробной ЦМВ, хламидийной, цитоплазменной инфекции. Выявлены 3 варианта развития ГЭ.

Первый вариант чаще встречается у недоношенных детей и характеризуется острым началом заболевания. Тяжесть состояния с рождения обусловлена дыхательной недостаточностью, требующей перевода ребенка на ИВЛ, и угнетением сознания до комы, нередко в сочетании с генерализованными тоническими и клоническими судорогами. Отмечается псевдобульбарный или смешанный бульбарно-псевдобульбарный парез, что обуславливает невозможность самостоятельного глотания при сохранности сосательного рефлекса и рефлексов орального автоматизма. Характерным является симптом ликворной гипотензии, определяющий отсутствие клинических проявлений гидроцефального синдрома даже при значительной вентрикулодилатации. Примерно в половине случаев инфекция принимает характер ГГИ с поражением внутренних органов (легких, печени, почек), но без кожных высыпаний и общинфекционного синдрома. В ЦСЖ отмечается повышение белка до 1-2 г/л и нарушение нормального соотношения клеточных элементов с появлением несвойственных ликвору клеток - макрофагов, гистиоцитов, плазматических клеток, эозинофилов. Вирусологические исследования показывают высокий уровень АГ ВПГ при низком уровне АТ и ИФ в ликворе.

В периоде ранней реконвалесценции длительно сохраняются псевдобульбарные нарушения, мышечная гипотония, гипорефлексия физиологических рефлексов новорожденных, а в дальнейшем выявляется грубое нарушение психомоторного развития, зрительного и слухового сосредоточения, геми- и тетрапарезы, стойкий полиморфный судорожный синдром в виде генерализованных тонико-клонических или миоклонических припадков, сложных абсансов. Наиболее тяжелый исход наблюдается у детей с острым герпетическим энцефалитом, развившимся на фоне хронической

внутриутробной ЦМВ инфекции, и характеризуется формированием у них вегетативного состояния - панагнозии, апраксии, тетрапареза, прогрессирующего медикаментознорезистентного эпилептического и гиперкинетического синдромов. Выявляется диффузное поражение головного мозга.

Нейросонографические признаки диффузного энцефалита.

Применение **методов нейровизуализации** в острый период с выраженным ОГМ выявляет феномен «белого мозга»: тотальная гиперэхогенность без определения структур мозга, извилин и борозд. На КГ при этом определяется снижение плотности полушарий мозга до 5-15 Ед Х при относительно сохранных подкорковых и стволовых структурах и суженных ликворосодержащих пространствах. Кроме того, выявляются признаки задержки развития структур мозга и ликворной системы к сроку гестации. Исходом такого поражения является мультикистозная энцефаломалация, выявляемая со 2 недели болезни, с формированием в дальнейшем грубых кистозно-атрофических изменений головного мозга. МРТ исследование позволяет дополнительно увидеть очаги глиоза и мелкие кисты в белом веществе мозга, признаки демиелинизации проводящих путей.

При другом варианте развития ГЭ, чаще встречаемом среди доношенных новорожденных, заболевание начинается подостро, с постепенным, в течение 1-3 суток, ухудшением состояния, нарастанием вялости, мышечной гипотонии, появлением тремора, неглубокого, но длительного нарушения сознания до сопора, с дальнейшим присоединением очаговой неврологической симптоматики - фокальных судорожных припадков, глазодвигательных нарушений. У части детей определяются псевдобульбарные нарушения, менингеальные симптомы преимущественно в виде гиперестезии. В ликворе выявляется белково-клеточная диссоциация, а вирусологические исследования показывают низкий уровень АГ при нарастании специфических АТ в ЦСЖ.

В исходе данной формы ГЭ на фоне длительно сохраняющейся мышечной гипотонии отмечается быстрое оживление сухожильных рефлексов, появление патологических пирамидных кистевых и стопных знаков. В дальнейшем формируется очаговая неврологическая симптоматика в виде гемипарезов, фокальных эпилептических припадков, лобно-мозжечковой атаксии, умеренная задержка психомоторного развития.

Методами нейровизуализации выявляется картина очагового поражения головного мозга. При НСГ участки локального энцефалита выглядят как гиперэхогенные зоны, теряется структурность мозга в очаге поражения. На КГ при этом визуализируются ограниченные очаги пониженной плотности преимущественно в теменных и затылочных долях, располагающиеся в перивентрикулярных отделах белого вещества распространяющиеся на кору. При несимметричном поражении полушарий наблюдается смещение срединных структур мозга. В динамике с 10-14 дня болезни на месте отека начинают появляться анэхогенные зоны некроза при НСГ или гиподенсные при КГ. В исходе этих поражений образуются локальные кисты, развивается атрофия соответствующих долей головного мозга. Характерно развитие преимущественно наружной или внутренней викарной гидроцефалии в зависимости от преобладания явлений атрофии соответственно в коре или белом веществе. В дальнейшем кисты уменьшаются в размерах и могут спадаться либо сливаться с подлежащими ликворными пространствами, деформируя их.

Особым вариантом течения ГЭ является **хронически-прогредиентная** форма, встречающаяся с одинаковой частотой среди доношенных и недоношенных новорожденных. Заболевание начинается остро на второй неделе жизни (8-14 день) с выраженного общеинфекционного синдрома: гипертермии до 38-40°С, нарастающей вялости, отказа от еды. С первого дня болезни появляются типичные герпетические высыпания на коже головы и туловища. Быстро нарастает клиника ОГМ с развитием судорожно-коматозного статуса, формированием поз декортикации и децеребрации. При выходе из комы сохраняется упорный полиморфный судорожный синдром, наблюдаются парезы конечностей, отсутствие зрительного сосредоточения. Отмечаются

менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц, приводящая к запрокидыванию головы назад, гиперестезия.

В картине клинической крови в остром периоде определяются воспалительные изменения в виде лейкоцитоза до $15-18 \times 10^9$ со сдвигом формулы до юных форм, а в ликворе выявляется плеоцитоз до 500-1000 клеток в мкл, повышение белка до 1,5-3,0 г/л. Вирусологические исследования показывают отсутствие АТ к ВПГ в острую фазу болезни с поздним и низким синтезом их при динамическом наблюдении.

Дальнейшее течение инфекции характеризуется частыми рецидивами кожного герпеса (до 3-4 в месяц) на голове и туловище, сопровождающимися у части детей нарастанием неврологической симптоматики, что может привести к гибели ребенка на фоне очередного обострения.

Резидуальная неврологическая симптоматика у выживших детей представлена нарушением высших корковых функций вплоть до вегетативного состояния, задержкой моторного развития, геми- и тетрапарезами, полиморфными судорожными припадками, гиперкинетическим синдромом (миоклонии, атетоз, торсионная дистония).

Особенностью **нейроинфекции** при данной форме ГЭ является симметричное крупноочаговое поражение преимущественно лобных, височных или затылочных долей головного мозга с типичной картиной их отека в острый период болезни. В исходе выявляется грубая кистозно-атрофическая деформация пораженных участков вплоть до полной энцефаломалиции отдельных долей мозга. Характерно образование множественных разнокалиберных кальцификатов в зонах наибольшей деструкции вещества мозга. Использование КГ и МРТ исследования с применением контрастных веществ позволяет одновременно выявить очаги поражения мозга разной степени давности (текущее воспаление, очаги глиоза, кальцификаты, кисты), что подтверждает рецидивирующий характер поражения головного мозга.

4.2. Клиника - неврологическая характеристика ГЭ у детей, заболевших в возрасте до 24 месяцев.

ГЭ у детей в возрасте 4-24 мес отличается тяжелым течением с острым или сверхострым началом и диффузным или многоочаговым поражением головного мозга, которое нередко протекает с клиникой ГГИ. В анамнезе у части детей за 1-2 недели до болезни отмечаются обострения кожного герпеса у матери или близких родственников, реже энцефалит развивается на фоне афтозного стоматита или офтальмогерпеса. Характерным является многообразие дебютов заболевания, которое маскируется под ОРВИ, гастроэнтерит, гепатит, что в ряде случаев служит причиной госпитализации детей в непрофильные отделения, неправильной трактовки симптомов и позднего назначения адекватной специфической терапии, что в свою очередь отражается на исходах болезни.

Лишь в 1/3 случаев ГЭ сразу начинается с подъема температуры до 38-40°C, выраженной интоксикации, развития общемозговых симптомов (головной боли, повторных рвот). Быстро нарастает расстройство сознания до глубокого сопора или комы, появляются декортикационная или децеребрационная ригидность, развивается эпилептический статус, дыхательная или полиорганная недостаточность. Менингеальные симптомы вызываются у половины детей. Прогрессирующий ОГМ может привести к дислокации мозга с развитием синдрома вклинения, чаще транстенториального. После выхода из комы выявляются разной степени нарушения сознания, судороги, парезы, гиперкинезы, миоритмии, оперкулярные автоматизмы. В ликворе определяется лимфоцитарный плеоцитоз до 800-1000 клеток в 1 мкл, повышение белка до 1,5-2,0 г/л.

Из диагностических тестов методами ПЦР и ИФА из ликвора и крови, а при детальном исходе и из ткани мозга, и внутренних органов выделяются АГ ВПГ и АТ к вирусу классов IgM и IgG3.

В исходе энцефалита в неврологическом статусе определяются выраженные нарушения корковых функций до парциальной или панагнозии, очаговая симптоматика в виде геми- и тетрапареза, гиперкинетического синдрома, лобной или мозжечковой атаксии, генерализованных или фокальных судорожных припадков.

На КГ в острый период болезни видны разных размеров очаги пониженной плотности преимущественно в лобных и височных, реже в теменных и затылочных долях, в таламусе, что соответствует зонам некроза мозгового вещества, подтверждаемым при аутопсии у умерших детей. В дальнейшем на их месте образуются кисты, определяется атрофия коры мозга с развитием викарной внутренней и наружной гидроцефалии, множественные кальцификаты и участки глиоза, признаки демиелинизации белого вещества.

При ЭЭГ исследовании выявляются выраженные изменения с межполушарной асимметрией. Суммарная спектральная мощность альфа- и бета-диапазонов ЭЭГ, отражающая интенсивность метаболизма кислорода в коре головного мозга, на стороне поражения снижается в 3-4 раза. Скорость кровотока при ТКД повышается в средней мозговой и внутренней сонной артериях. Выявляется доплерографический паттерн "затрудненной перфузии", указывающий на повышение гидравлического сопротивления во внутричерепном микроциркуляторном русле. Возникающая при этом диссоциация между избыточным объемом мозгового кровотока и низкой скоростью метаболизма кислорода указывает на наличие явления гиперперфузии у этих больных и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания. В периоде реконвалесценции сохраняются выраженные диффузные изменения ЭЭГ с доминированием медленноволновых диапазонов спектра, асимметрия скорости кровотока в артериях основания мозга, что соответствует неврологическому дефициту в исходе заболевания.

4.3 Клинико- неврологическая характеристика ГЭ у детей дошкольного и школьного возраста

Особенностью ГЭ у детей старшей возрастной группы (от 4 до 14 лет) является преобладание очаговых форм над диффузными. Это связано с тем, что энцефалит развивается у них вторично при реактивации латентной ГИ и вирус проникает в мозг ретроаксонально из сенсорных ганглиев тройничного, обонятельного, языкоглоточного, блуждающего нервов, реже зрительного и глазодвигательного черепных нервов.

Непосредственно энцефалиту нередко за 1-2 недели предшествуют симптомы ОРВИ. Заболевание начинается остро с подъема температуры до 38-40°C, нарастающей головной боли, повторных рвот. По мере нарастания ОГМ прогрессирует расстройство сознания от спутанности, дезориентации во времени и пространстве до сопора и комы. Развиваются судорожные припадки - генерализованные или парциальные Джексоновские, учащающиеся до серийных и переходящие в эписитатус. Дальнейшее развитие отека мозга может привести к височно-тенториальному вклинению с появлением типичной триады симптомов - потери сознания, анизокории и контрлатерального гемипареза. С первых дней болезни выявляются симптомы очагового поражения мозга в виде моно- и гемипарезов, парестезии в конечностях. Расстройства высших корковых функций проявляются в отдельных видах агнозии, апраксии, афазии. Особенностью ГЭ у старших детей является широкий спектр психопатологических расстройств от грубых органических до функционально-реактивных. Реже отмечаются симптомы поражения ствола мозга - двоение, глазодвигательные, бульбарные нарушения, полиморфные гиперкинезы, координаторные расстройства. Менингеальные симптомы выражены нерезко и зависят от вовлечения в процесс оболочек мозга и выраженности ВЧГ.

В клиническом анализе крови в первые дни заболевания может отмечаться лейкоцитоз с нейтрофилизом, - относительная лимфопения. Изменения ЦСЖ характеризуются умеренным лимфоцитарным плеоцитозом до 300-800 клеток в мкл, иногда с примесью эритроцитов, нарастанием белка с 5-7 суток болезни.

При КГ исследовании уже на 2-5 день болезни выявляются чаще один или несколько очагов пониженной плотности преимущественно в лобных, височных или затылочных долях, участки кровоизлияний в вещество мозга. В дальнейшем на их месте формируются кисты, кальцификаты, развиваются атрофические изменения в пораженных отделах мозга.

Методом ПЦР из ликвора удается выделить фрагменты ДНК ВПГ, а вирусологические исследования показывают нарастание уровня специфических антител преимущественно класса IgG3, указывающих на обострение хронической инфекции.

В исходе болезни степень неврологического дефицита широко варьирует - от локальных двигательных нарушений и умеренных расстройств высших корковых функций до развития торпидных гиперкинетического, акинетико-ригидного и эпилептического синдромов, грубых интеллектуальных и психических нарушений.

При ЭЭГ исследовании с первых дней и даже часов заболевания отмечаются гиперсинхронные медленные волны, регистрирующиеся диффузно или локально, в основном в лобно-височных отведениях. Дальнейшее угнетение биоэлектрической активности мозга и уплощение кривой, коррелирующие с тяжестью органического поражения вещества мозга, являются плохим прогностическим признаком. Очаговые изменения ЭЭГ носили характер периодических пароксизмальных комплексов типа "острая-медленная волна". При ТКД выявлялась асимметрия кровотока в артериях каротидной системы. При выздоровлении данные ЭЭГ и ТДК имели четкую тенденцию к нормализации и только в 30% оставались изменения, коррелирующие с неврологическим дефицитом.

Таким образом, типы клинического течения ГИ зависят от возраста заболевшего ребенка, что связано с особенностями персистенции вирусов, специфической и неспецифической защиты организма.

Так, при внутриутробном, интранатальном и раннем постнатальном инфицировании у недоношенных детей развивается врожденная генерализованная герпетическая инфекция по типу сепсиса с поражением мозга и других внутренних органов, реже встречаются *локальное* повреждение мозга и тогда в диагнозе звучат менингит, фебрильные судороги, ПВЛ и реже энцефалит. Инфицирование детей доношенных и старше 2 лет приводит чаще к персистенции вируса герпеса в сенсорных ганглиях и развитие энцефалита связано с активацией латентного вируса и продвижением его в мозг неврогенным путем. При активации латентного вируса развитие энцефалита характеризуется локальностью поражения с соответствующими неврологическими симптомами, тогда как генерализованные формы редки.

Изучение вирусогенеза, иммуногенеза и биохимических изменений в ЦСЖ, проведенное в НИИДИ, позволило выявить критерии прогнозирования исхода ГЭ у детей. Было показано, что неблагоприятные исходы заболевания тесно связаны с высоким уровнем АГ ВПГ в ЦСЖ и низким содержанием АТ и интерферона; тогда как при благоприятном исходе уровень АГ в ЦСЖ низкий, а содержание АТ и интерферона высокое. Таким образом, поражение мозга ВПГ обусловлено фактором недостаточного проникновения антител в ЦСЖ и сниженной интрацеллюлярной продукцией АТ.

Проведенный иммунологический анализ показал, что у детей более благоприятным является гуморальный тип иммунного ответа, ассоциированный с синтезом противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, 10 и 13, Т-хелперами антителообразования, тогда как "ранний клеточный" тип иммунного ответа, сопряженный с максимальной выраженностью локальных воспалительных реакций способствует значительному повреждению ткани мозга с исходом в резидуальные явления.

Исследование содержания пулов высоко- и низкомолекулярных компонентов ЦСЖ методом гельфильтрации при врожденном ГЭ с диффузным поражением мозга с исходом в вегетативное состояние или при летальном исходе в острой стадии заболевания обнаружено многократное увеличение содержания ВМФ и НМФ, свидетельствующее о выраженном воспалительном процессе, сопровождающемся нарушением проницаемости ГЭБ и активации катаболических деструктивных процессов в паренхиме мозга. В случаях очагового поражения мозга с последующим выздоровлением или умеренными резидуальными явлениями выявлено нормальное содержание ВМФ, в сочетании с незначительным повышением уровня НМФ,

Исследование спектра низкомолекулярной фракции ЦСЖ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии выявило увеличение количества пиков

в гидрофобной зоне спектра у больных с диффузным поражением ткани мозга, что отражало нарушения тканевого внутриклеточного метаболизма. Таким образом, данные исследования ВМФ и НМФ ликвора позволяют определять тяжесть церебральных нарушений вне зависимости от выраженности сопутствующей соматической патологии.

Исследование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты показало, что при неблагоприятном исходе, включая хроническое течение заболевания, в острый период болезни отмечалась гиперактивация процессов ПОЛ = лимфоцитах и нарастающее истощение механизмов антиоксидантной защиты. При благоприятных исходах гиперактивация ПОЛ сочеталась с сохранностью механизмов антиоксидантной защиты.

При патоморфологическом исследовании установлено, что в головном мозге детей, погибших от ГЭ, возникают изменения, отражающие последовательность развития воспалительных и некротических процессов в мозговом веществе, что обусловлено как непосредственным воздействием вируса ВПГ, так и индивидуальной иммунной реакцией организма. Существенное значение имеет первичное поражение сосудов мозга ВПГ с образованием инфарктов. При этом следует подчеркнуть, что возраст ребенка и зрелость иммунной системы и мозга (в т.ч. астроцитарной глии), являются одним из основных факторов, определяющих течение и исход ГЭ.

Общепринятые методы вирусологической диагностики с учетом чувствительности представлены в таблице.

5. Методы лабораторной диагностики герпетического энцефалита.

Метод диагностики	Чувствительность метода (в %)	Специфичность метода (в %)	Требуемое время
Культивирование вируса	80-100	100	2-5 дней
Выделение антигенов • Иммунофлюоресцентный • Иммунопероксидазный • Иммуноферментный	70-75	90	1 - 2 часа
Обнаружение вирусного генома (ПЦР)	95	95-100	1 - 2 дня
Серологические методы	95-99	99 -100	в

6. Методы лечения герпес-вирусных заболеваний

В лечении ГЭ можно выделить 4 основных направления:

- применение противовирусных препаратов, из которых препаратом выбора является ацикловир (зовиракс, виролекс);
- разработка способов защиты мозга от быстро нарастающей внутричерепной гипертензии и гипоксии;
- коррекция иммунных нарушений, связанных с состоянием Т-клеточного и интрацеллюлярного иммунитета;
- устранение или уменьшение очаговых либо диффузных неврологических нарушений, возникших в результате повреждения структур мозга.

Исходы ГЭ зависят от быстроты применения этиотропной терапии. Препаратом выбора при ГЭ является **ацикловир (зовиракс, виролекс)**, представляющий из себя ациклический аналог гуанозина, являющийся одним из самых частых концевых и внутренних нуклеозидов ДНК герпесвирусов. Механизм действия ацикловира в организме инфицированного герпесвирусами человека основан на следующие особенности:

1. Ацикловир высокоспецифичен ферментам именно герпесвирусов. Этим обусловлена высокая избирательность его противогерпетического действия и невмешательство в биохимические процессы клеток организма.

2. Тимидинкиназа герпесвирусов в тысячи раз быстрее, чем клеточная, связывается с ацикловиром, поэтому фосфорилированный ацикловир накапливается практически только в инфицированных клетках. Этим объясняется полное отсутствие у ацикловира цитотоксических, тератогенных и мутагенных свойств.

3. ДНК-полимераза герпесвирусов ошибочно включает фосфорилированный ацикловир вместо естественного дезоксирибонуклеотидтрифосфата в концевые участки синтезируемых новых вирусных ДНК, блокируя формирование новых вирусных частиц.

Внутривенно ацикловир применяется в виде капельных инфузий из расчета 10-15 мг/кг или 500 мг/м² каждые 8 часов. Курс терапии не менее 10-14 дней. Предварительно ацикловир разводится в 100-200мл изотонического раствора натрия хлорида, скорость капельного введения - 20-30кап/мин., длительность введения всей разовой дозы - не менее часа при ежедневном контроле клиренса креатинина, мочевины и трансаминаз крови. При снижении показателей клиренса креатинина (КК) рекомендуются следующие дозировки:

Показатель клиренса креатинина	Разовая доза	Кратность введения
25-50 мл/мин	10 мг/кг	2 раза в сутки
10-25 мл/мин	10 мг/кг	1 раз в сутки
менее 10 мл/мин	5 мг/кг	1 раз в сутки

При ухудшении состояния или нарастании неврологической симптоматики рекомендуется повторное введение препарата в том же режиме еще в течение 7-10 суток. Как правило, осложнений от введения препарата не наблюдается. По нашим наблюдениям осложнения от введения зовиракса были отмечены лишь в 7 случаях: дважды возникала аллергическая сыпь, у 5 больных выявлена олигурия и транзиторное повышение мочевины, которое прошло после снижения дозы препарата.

При энтеральном применении ацикловира следует учитывать, что из желудочно-кишечного тракта он всасывается на 30-40%, поэтому суточные дозировки следует увеличить в 2-3 раза. Кратность приема 4-5 раз в день. При энтеральном приеме предпочтительными являются препараты **валацикловир (валтрекс)** и **фамцикловир**, которые хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта и в крови превращаются в ацикловир. Концентрация ацикловира в крови при их приеме достигают 80%.

Валацикловир представляет собой L-ваниловый эфир ацикловира. Эфирная надстройка обеспечивает высокий уровень всасываемости перорально введенного препарата, повышая его биодоступность в 4 - 5 раз. Механизм действия валацикловира отличается от ацикловира только на первом этапе, когда в кишечнике и печени валацикловир при помощи фермента валацикловир-гидролазы освобождается от своей эфирной надстройки, превращаясь в ацикловир. Валацикловир применяется в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течении 10 дней.

Фамцикловир относится к группе пенцикловиров. Как и ацикловир он является аналогом гуанина, но он в 75 - 100 раз более активно фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, что создает значительный перевес синтетического нуклеозида над естественным. Химические структурные отличия фамцикловира обеспечивают его более высокую биодоступность и клиническую эффективность в 30% случаев в отношении штаммов, резистентных к ацикловиру. Фамцикловир назначается в дозе 125 -250 мг 3 раза в день в течении 5-7 дней.

Проведенные в НИИДИ исследования показали несомненную терапевтическую эффективность применения зовиракса (ацикловира) при ГЭ, по сравнению с больными, получавшими только патогенетическую терапию. Проведенный анализ исходов ГЭ показал что применение зовиракса привело к снижению летальности с 45% до 21%, а частоты развития вегетативного состояния с 25 до 13%, а главное - повысилось до 60% число выздоровевших и детей с курируемыми остаточными явлениями по сравнению с 1/3 больных, получавших только патогенетическую терапию. Важными постулатами

лечения стало раннее (до вирусологической диагностики) *начало лечения зовираксом*, поскольку было показано, что исходы энцефалита напрямую зависят от сроков назначения этиотропной терапии. Так, исход был благоприятным при назначении препарата в 1-3 сутки заболевания: выздоровление в 61%, резидуальные явления -28%, вегетативное состояние - 7%, летальность - 4%. При более позднем начале этиотропной терапии (4- сутки) эффективность значительно уменьшалась: выздоровление наблюдалось лишь в 16% случаев, резидуальные явления - 58%, неблагоприятный исход (летальный и вегетативное состояние) у % больных. При назначении зовиракса на 9 -30 сутки заболевания летальность возрастала до 65%, вегетативное состояние формировалось в 32%, а полное выздоровления не было ни у одного больного.

Эффективность применения зовиракса также зависела от возраста больных и обусловленного им характера поражения мозга. У детей первых месяцев жизни с диффузной формой ГЭ неблагоприятный исход наблюдался в более чем половине случаев (летальный - 24%, вегетативное состояние - 33% случаев), тогда как благоприятный - в 43% (выздоровление в 20%, резидуальные явления - 23%). У детей в возрасте от 4 до 14 лет с очаговыми формами, напротив, преобладали благоприятные исходы заболевания - 82%. Неблагоприятные исходы наблюдались у 3 детей, из которых двое умерло, у одной девочки 6 лет развился тяжелый психоорганический синдром Кьювер- Бьюси.

Для оценки эффективности применения зовиракса проводилось сравнительное изучение показателей антитело- и интерферогенеза, перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЦСЖ и крови с исходами заболевания. Последние оценивались как неблагоприятные при смертельном исходе, либо развитии вегетативного состояния и благоприятные при полном выздоровлении либо умеренных остаточных явлениях.

У детей первых месяцев жизни неблагоприятный исход наблюдался в 57% случаев, тогда как благоприятный - в 43%. У детей в возрасте от 3 до 13 лет, напротив, преобладали благоприятные исходы заболевания - 82%.

Оказалось, что несмотря на лечение ацикловиром, в группе больных с неблагоприятными исходами показатели АТ к ВПГ и содержание ИФ в ЦСЖ оставались низкими без тенденции к нарастанию. Та же картина отмечалась и при исследовании ИФРЛ в крови на ВПГ, что коррелировало с низкими уровнями диеновых конъюгатов и диенкетонов в ЦСЖ до начала лечения ацикловиром и еще большим снижением их после проведенного лечения.

Напротив, у больных с благоприятным течением ГЭ после курса ацикловира отмечалась значительная ликвороконверсия АТ к ВПГ, а также возникло значительное нарастание в ЦСЖ гамма-ИФ, диеновых конъюгатов и диенкетонов. Терапия ацикловиром привела к повышению ИФРЛ крови как на стандартный интерфероген, так и на ВПГ.

Таким образом, ацикловир, обуславливая вирусостатическое действие, включает систему интерферогенеза, главным образом гамма-ИФ-зависимую стимуляцию иммунного ответа в иммунологически здоровом организме. Это чаще всего встречается у детей, инфицированных ВПГ постнатально. Благодаря нормальному ответу на чужеродный агент - ВПГ, макроорганизм вырабатывает факторы защиты - как локального так и системного иммунного ответа, что приводит к очаговому типу поражения мозга и благоприятному исходу заболевания.

Ацикловир показал большую эффективность при лечении ГЭ в сравнении с видарабином, который снижает смертность с 75% до 40% и препятствует генерализации герпетической инфекции и проникновению ВПГ в ЦНС. **Видарабин** назначается внутривенно в дозе 15 мг/кг в сутки, разделенной на 2 введения. У новорожденных с ГГИ и ГЭ применение зовиракса и видарабина оказалось приблизительно одинаково эффективно (уровни летальности и полного выздоровления составили соответственно 57% против 50% и 38% против 43%), однако простота в применении и меньшая частота побочных эффектов делают назначение зовиракса предпочтительным.

При тяжелом течении ГЭ возможно комбинированное применение противовирусных препаратов. Как правило, оно используется у больных с тяжелыми

иммунодефицитами (больные онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные), а также при приобретении вирусами устойчивости к препаратам в результате мутации. Наиболее апробированными являются сочетания ацикловира и видарабина, ацикловира и фоскарнета, фоскарнета и ганцикловира, а также любого из противовирусных препаратов с противоретровирусным препаратом азидотимидином (зидовудином) у ВИЧ-инфицированных больных.

Фоскорнет является аналогом пирофосфата, проявляя высокую активность против ВПГ, вируса варицелла зостер, ЦМВ. Механизм действия основан на способности препарата взаимодействовать с пирофосфатным сайтом связывания вирусной ДНК-полимеразы и не нуждается в предварительной активации. Фоскорнет плохо всасывается при приеме per os, поэтому вводится в дозе 20 мг/кг внутривенно капельно в 3 раза в сутки. Из-за значительных побочных эффектов (нефротоксичность, анемия, метаболические нарушения) фоскорнет используется для лечения ГИ при развитии перекрестной лекарственной устойчивости к синтетическим нуклеозидным аналогам.

Ганцикловир по структуре и действию схож с ацикловиром, но его активация в клетке происходит под действием фермента, продуцируемого цитомегаловирусом. Ганцикловир плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому его обычно назначают внутривенно капельно в дозе 10-15 мг/кг в сутки за 2 введения курсом 14-21 день, затем при необходимости энтерально из расчета 6 мг/кг в сутки.

Для повышения эффективности лечения противовирусными нуклеозидами предлагают разные варианты комбинированного лечения:

1. ацикловир с одним из поливалентных препаратов иммуноглобулина;
2. сочетание ацикловира, поливалентных препаратов иммуноглобулина с дексаметазоном;
3. ацикловир с препаратом интерферона.

Имуноглобулины для в/в введения (**пентаглобин, сантоглобин, отечественный иммуноглобулин фирмы «Инбио»**) вводятся по 5 мл/кг в течение 3 дней подряд либо через день. В случае необходимости курс лечения повторяют через неделю.

Дексаметазон - от 4 до 16 мг/сутки в зависимости от возраста и тяжести состояния, определяемого развитием коматозно-судорожного синдрома.

Интерферон назначают из расчета 5000000 МЕ/кг /сутки не менее 5 дней под контролем свертываемости крови.

Виферон по 1 ед (125 мг) 2 раза в день 10 дней (повторный курс через 10 дней) для новорожденных со сроком гестации до 34 недель. У доношенных детей 250 мг, а у школьников по 500 мг по той же схеме.

Наиболее эффективным методом борьбы с отеком головного мозга, особенно при развитии судорожно-коматозного синдрома является **ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции**. В комплекс интенсивной терапии, направленной на лечение внутричерепной гипертензии, входят дегидратирующие средства, которые вводятся под контролем осмолярности плазмы: **маннитол** (10 -15% раствор из расчета 0,25 -1,0 г/кг в/в капельно), **альбумин** (110 - 20% раствор из расчета соответственно 5-10 мл/кг и 2 -5 мл/кг в/в капельно), **лазикс** (1-2 мг/кг в 2 - 3 приема в/в струйно), **глицерин** (50% раствор из расчета 1 г/кг 1 - 2 раза в сутки через желудочный зонд). Существенным дополнением экстренной дегидратации являются **глюкокортикоидные гормоны**, особенно **дексазон**, которые также стабилизируют АД и обладают десенсибилизирующим эффектом. Помимо дегидратационной терапии при ГЭ, проводится инфузионная терапия направленная на нормализацию белкового, водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия и энергетического баланса, В 1 - 2 сутки лечения объем инфузионной терапии ограничивают до 75% суточной физпотребности. Применяются коллоиды (**альбумин, плазма**) в сочетании с кристаллоидами, глюкозоэлектrolитной смесью.

Для купирования эпилептических приступов назначаются противосудорожные средства. Начинать терапию рекомендуется с введения **диазепама** (0,25-0,4 мг/кг), **лоразепама** (0,05-0,1 мг/кг) или **мидозалама** (0,2 мг/кг) внутривенно со скоростью

1 мг/мин. Некупирующийся судорожный статус является показанием для одновременного внутривенного введения **тиопентала натрия**. Начальная доза составляет 5-10 мг/кг/час в виде 0,5% раствора. При достижении эффекта через 1 - 2 часа дозу уменьшают до 2 - 4 мг/кг/час в течение 24 - 48 часов. Выраженным антигипоксическим эффектом обладает **оксibuтират натрия**, который вводится в дозе 50-100 мг/кг через 4-6 часов.

Патогенетическая терапия при ГЭ включает сосудистые и симптоматические средства, направленные на улучшение мозговой перфузии и энергетического состояния ткани мозга. Препаратами выбора являются **трентал**, либо **актовегин**, **инстенон**. **Трентал** обладает антиагрегантным действием и ингибирует продукцию ФНО- альфа и цитокиновый каскад, вводится в/в в дозе 10-15 мг/кг. **Актовегин**- антигипоксант, улучшающий обмен клеток, вводится 2-5 мл в/в медленно на физрастворе (0,2 мл/кг/сут новорожденным). **Инстенон** - многокомпонентный нейрометаболит с вазоактивным, спазмолитическим действием, а/в вводится по 1-2 мл в растворе 5% глюкозы или физрастворе 1-3 раза в сутки. Вазоактивные препараты рекомендуется вводить в течение 5-7 суток или до клинического улучшения- **Пирацетам** - ноотропное средство, оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга, улучшает утилизацию глюкозы и микроциркуляцию в ишемизированных зонах, активизирует интегративную деятельность мозга; назначается в дозе 30-50 мг/кг в сутки в 2 - 3 приема. **Солкосерил** является активатором обмена веществ, ускоряет репаративные процессы в условиях гипоксии тканей, применяют в/в 5-20мл на физрастворе 1 раз в сутки в течение 5-7 дней с последующим переходом на в/м или пероральное применение.

После восстановления витальных функций, прекращения или урежения эпилептических припадков назначают плановый прием базовых противосудорожных препаратов: **карбамазепины (финлепсин, тегретол, тиманил)** в дозе 20 мг/кг в сутки, **фенобарбитала** 10 мг/год жизни в сутки, **бензонала, дифенина**, или **депакина** 50 мг/кг в сутки в возрастных дозировках. Рационально продолжить в течение 3-6 недель прием дегидратирующих средств, среди которых препаратом выбора является **диакарб** в дозе 0,06 - 0,25 1-2 раза в день по схеме (3 дня принимать, 4 - перерыв) в сочетании с аспаркамом. **Глицерол** (50% медицинский глицерин) 5 до 10 мл 3 раза в день либо **фуросемид** 0,003- 0,04 1 раз в день.

В периоде ранней реконвалесценции проводится восстановительная терапия, включающая медикаментозные средства, **физиотерапию массаж, ЛФК, иглорефлексотерапию**. Хороший эффект оказывает **гипербарическая оксигенация**, которая проводится в режиме 0,5-1,0 АТИ в течение 35-50 мин курсом 10-15 сеансов. Продолжается прием препаратов, стимулирующих обменные процессы в нервной системе. К ним относятся ноотропы: **ноотропил** -15-25 мг/кг в сутки в 2-3 приема перорально после еды, либо **пантогам** 0,1-0,25 2-3 раза в день, либо **аминалон** 0,1-0,5 3 раза в день. Витамины группы В, в виде различных поливитаминных препаратов, включающие их повышенные дозы (**В -тотал, санасол, биовиталь, бевиплекс**).

Препараты, улучшающие кровоснабжение нервной ткани: **актовегин** (в драже) в дозе 0,05- 0,2 дважды в день; **трентал** 0,01-0,1 2-3 раза в день, **никотиновая кислота** в табл. 0,003- 0,02 2-3 раза в день; **циннаризин** 0,006- 0,025 2-3 раза в день; **пикамилон** 0,01-0,05 2-3 раза в день; **семакс, аплегин**.

Препараты, направленные на процессы миелинизации: **витамин В12** (100-500 мкг в сутки в/м), А (11-2 капли в день), Е (2-5 капель в день 5% р-ра), **глицин** (100мг 2 раза в сутки), **дибазол** (0,5-1 мг/год жизни в сутки), **лецитин** [лецетон, гелълецитиновое желе в капсул.] (5-10 мг/кг/сут 1-2 мес), **метионин** (100-300 мг 3 раза в сутки), **бемитил** (10мг/кг), **глиатилин**.

В качестве препаратов, улучшающих нервно-мышечную проводимость используется **дибазол** в дозе 0,5-1 мг/год жизни в сутки, **прозерин** 0,1-0,7 мл п/к.

Также применяются препараты, снижающие мышечный тонус: **мидокалм** 0,008- 0,05 2-3 раза в день, **баклофен** 0,003- 0,025 дважды в день, **циклодол** 0,0001-0,001 1-2 раза в день, **сирдалуд** - 0,0005-0,003 2-3 раза в день.

Особую проблему представляет лечение и возможности профилактики заражения детей первого года жизни, особенно в семьях с предрасположенностью к клиническим проявлениям герпетической инфекции. Клинико-лабораторный анализ 20 семей показал, что ГИ является семейной проблемой. Особенно в семьях с часто рецидивирующим герпесом в виде гингивитов, стоматитов и, особенно, генитальным герпесом. Именно эта группа риска характеризуется в дальнейшем развитием тяжелых рецидивирующих форм кожного герпеса у ребенка либо синхронным обострением герпеса кожи и ЦНС с развитием клиники органического поражения мозга и летальным исходом. Замечено, что обострение герпеса в семьях не бывает единичным - оно идет одновременно у нескольких членов семьи, свидетельствуя о взаимозаражении контактным путем. Составление родословных при планировании беременности или уже после рождения ребенка, клинически здорового, но недоношенного, либо с клиникой герпетического поражения, диктует в дальнейшем тактику его ведения на первом году жизни. Данное положение связано с возможностью инфицирования ребенка от ближайших родственников - отца, матери, бабушек и дедушек в первую очередь. Наши исследования показали, что наиболее тяжелые формы ГЭ со склонностью к хроническому течению возникают у детей, заболевших на первом году жизни, особенно во втором его полугодии. В этой связи в 20 семьях проведено профилактическое лечение валцикловиром ближайших родственников ребенка в течение первого года жизни ребенка. В половине случаев терапия родителей проводилась при наличии инфицирования ребенка вирусом герпеса и его рецидивах, в другой части - при рождении ребенка клинически здорового, но при частых рецидивах у родителей. В результате были получены данные по прекращению рецидива у ребенка с хроническим течением инфекции, а в другом варианте - нормальное развитие ребенка на первом году жизни при прекращении рецидивов у родителей. В части случаев при рецидивирующем течении герпетической инфекции ЦНС лечение препаратами ацикловира в сочетании с иммунотерапией (ликопид, рибомунил, эхиноцея). Надо полагать, что подобная тактика лечения и профилактики герпетической инфекции у новорожденных и детей раннего возраста может применяться в семьях с высоким риском развития хронически- рецидивирующих форм герпетической инфекции у детей.

7. Показания и противопоказания к применению метода.

Показанием к применению метода являются случаи заболевания герпетическим энцефалитом и генерализованной герпетической инфекцией. Противопоказаний к использованию метода нет.

8. Эффективность использования метода.

Проведенный нами анализ исходов ГЭ у 59 детей показал, что применение зовиракса у 39 детей, по сравнению с 20 больными, не получавшими зовиракс, привело к снижению летальности вдвое - соответственно 45% и 21%, и частоты развития вегетативного состояния (25% и 13%), втрое увеличилось число детей, выздоровевших с умеренными неврологическими нарушениями - 42% против 15%.

Список литературы.

1. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепция. Под ред. В.И.Вотякова, А.Г.Коломийца. - Минск,1992. - 132 с.
2. Рахманова А. Г. и др. Клиника и лечение герпетической инфекции.- СПб,1996.-87с.
3. Лещинская Е.В, Мартыненко И.Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. - М.,Медицина,1990, - 186 с.
4. Простой герпес. Под ред.А.В.Цинзерлинга. Л.,1988. -245 с.
5. Железникова Г.Ф. Варианты реакции иммунной системы детей на ОРВИ//Автореф. дисс...д.м.н., СПб, 1996. -36 с.
6. Исаков В.А. и др. Терапия герпетической инфекции. - СПб, 1993. - 232 с.
7. Klapper PE, Cleator GM. Herpes simplex virus // Intervirology 1997;40(2-3):62-71
8. Ito Y, Ando Y, Kimura H, Kuzushima K, Morishima T. Polymerase chain reaction-proved herpes simplex encephalitis in children // Pediatr Infect Dis J 1998 Jan;17(1):29-32
9. Monteyne P, Laterre EC, Sindic CJ. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2: determination by polymerase chain reaction and detection of intrathecal virus-specific oligoclonal antibodies // Acta Neurol Belg 1997 Dec;97(4):233-239
10. Schiff D., Rosenblum MK. Herpes simplex encephalitis (HSE) and the immunocompromised: a clinical and autopsy study of HSE in the settings of cancer and human immunodeficiency virus-type 1 infection.// Hum Pathol 1998 Mar;29(3):215-222
- n.Geiger KD, Nash TC, Sawyer S, Krahl T, Patstone G, Reed JC, Krajewski S, Dalton D, Buchmeier MJ, Sarvetnick N. Interferon-gamma protects against herpes simplex virus type 1-mediated neuronal death //Virology 1997 Nov 24;238(2):189-197.