

Крайне тяжёлые формы герпетической инфекции у новорождённых детей (диагностика, принципы терапии) (обзор литературы и результатов собственных исследований)

Н.И. Кудашов

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова
Минздравсоцразвития России»

Герпес-вирусная инфекция у женщин репродуктивного возраста и новорождённых остаётся актуальной проблемой. В США ежегодно 1,6 млн молодых женщин приобретают генитальный герпес, вызванный ВПГ II типа и более 2 % беременных отметили сероконверсию к этому же типу вируса в течение беременности. Именно будущая мать является основным источником инфекции у плода и новорождённого [6, 9].

Нами проводились систематические многолетние исследования герпетической инфекции у новорождённых, часть из которых можно было расценить как диссеминированную форму с одновременным наличием висцеральных и церебральных повреждений.

При отсутствии специфической терапии генерализованная герпетическая инфекция или тяжёлая нейроинфекция у новорождённых может привести в 80 % случаях к смерти, а при выживании последних у 50 % младенцев могут быть тяжёлые последствия: гемипарезы, судороги и др. [2, 8, 13, 15].

До ацикловиротерапии генитального герпеса у женщин частота этой формы инфекции была до 18–20 %; в последние 10 лет на фоне ацикловиротерапии она существенно снизилась и составила 1–3 % от всех больных с ВПГ инфекцией.

Проводился анализ состояния здоровья матерей, родивших новорождённых с герпес-вирусной инфекцией. В анамнезе матерей больных младенцев часто (в 85 % случаев) встречаются гинекологические заболевания: эндоцервицит, аднексит, реже салпингоофорит. Акушерский анамнез этих матерей также был отягощён: наличие плацентита, кальцификаты в плаценте и плацентарная недостаточность (у 66 % матерей), ОРВИ, гипоксия, затяжные роды (у 60 %). Несомненно способствовали инфицированию и реализации инфекции у новорождённых у матерей наблюдаемых больных; в 38 % случаях имел место длительный безводный промежуток и в 12 % отмечена преждевременная отслойка плаценты. 56 % больных родились путём

операции кесарева сечения, остальные – естественным путем. От преждевременных родов родилось лишь 23 % ребёнка; морфофункциональная незрелость, гипотрофия отмечены у 44 %.

Диагноз у матерей акушерами-гинекологами устанавливался на основании учёта эпиданамнеза, наличия активных проявлений (пузырьковых высыпаний на половых органах, на коже бёдер) и других клинических данных, наличие генитального герпеса в прошлом, наличие рецидивов во время данной беременности. Система диагностики соответствует Европейскому стандарту. Она основана на клинических критериях и результатах выявления специфических иммуноглобулинов IgG, IgM, наличия вирус-специфических антигенов в крови, ликворе, моче ребёнка и в крови и молоке матери (PCR).

Для дифференциации церебральных повреждений энцефалитов вирусной этиологии проводилась детекция противовирусных антигенов и противовирусных иммуноглобулинов в ликворе, при этом учитывался процесс накопления антител при повторных исследованиях. В качестве референс-антител исследовались антитела к антигенам ЦМВ [5–8].

Диагностические аспекты диссеминированных форм. В виду тяжести течения, быстрого и частого развития энцефалита к диагностике и лечению этой формы инфекции следует подходить как к выявлению острой нейроинфекции. В связи с тяжёлым течением и плохим прогнозом (в 50 % случаях) возникла необходимость быстрой диагностики и терапии. Появилось много сообщений в США о технологии диагностики [6, 12–14, 16]. Обобщая результаты этих исследований, следует остановиться на некоторых аспектах этой технологии, применяемой врачами в США:

1. Люмбальная пункция для исключения гнойного менингита, с быстрым исследованием ликвора.
2. Изоляция вируса из отделяемого носоглотки, конъюнктив, ликвора, крови, мочи (антиген). По мнению большинства авторов (США), во всех случаях все результаты должны быть подтверждены выделением вирусов.
3. Определение вирусной ДНК в ликворе методом PCR; последний заменил биопсию мозга, которая в США раньше осуществлялась довольно часто [16, 22, 25, 26, 32].
4. Выявление вирус-специфического антигена методом иммунофлюоресценции, в мазках взятых из оснований везикул на коже или в скарификационном материале [25, 26]. При изоляции вируса желательно типирование антигенов. Это важно для терапии и прогноза, а также и определения эпидемиологических рисков [28].

Большое внимание все авторы придавали выявлению вируса в ликворе в связи с тяжестью нейроинфекции при диссеминированных формах. При этом образцы вирусосодержащего ликвора, исследовались как методом «вирусных культур», так и PCR. По данным R.J. Whitley, F.D. Lakanan [32] в ликворе, взятом у младенца до начала противовирусной терапии ВПГ методом PCR был обнаружен в 71 % случаях. Другие авторы выявили вирусный антиген в ликворе у 76 % детей; все положительные результаты были подтверждены исследованием вирусных культур (D.W. Kimberlin и соавт., 1996). В острой фазе нейроинфекции – энцефалита при выявлении ВПГ в ликворе PCR оказался положительным в 78 % случаях [22].

Все авторы указывают, что метод PCR, применяемый для выявления вирус-специфического антигена в ликворе, существенно уменьшил время для подтверждения этиологии энцефалита и дал шанс для быстрого начала специфической терапии. Однако положительная реакция на ВПГ в лик-

воре методом PCR оказывается только в ранний период – до 3–4 дня после родов. Чувствительность PCR в ликворе для диагностики нейроинфекции, обусловленной диссеминацией ВПГ, оказалась от 70 до 100 % случаев. Специфичность этого метода равнялась 71–100 % [14, 25, 26, 32]. Использование PCR для выявления ВПГ в ликворе может существенно сократить время для диагностики энцефалита герпес-вирусной этиологии. Однако для получения положительного результата исследования образцы ликвора должны быть взяты в первые дни (1–2 дня) после рождения. В ликворе, полученном через 7 дней после родов, позитивные результаты единичные [22, 25, 32].

В ряде исследований показано, что PCR может быть использован для детекции ВПГ в мононуклеарах периферической крови и в плазме новорождённых с доказанной инфекцией. J. Malm, M. Forsgren (1999) и A.A. Weil и соав. (2002) показали, что антиген ВПГ в сыворотке крови можно обнаружить у младенцев ВПГ инфекцией в 67 % случаях. Однако не известно, может ли PCR использоваться для выявления в мононуклеарных клетках периферической крови и плазмы при отсутствии положительной вирусной культуры [22].

Таким образом, PCR для диагностики диссеминированной инфекции, протекавшей с тяжёлым энцефалитом подробно изучен, хотя разброс положительных результатов весьма широк. Было установлено, что когда пробы ликвора у младенцев были взяты в первые два дня после рождения и начала противовирусной терапии, положительный результат выявлен у 71 % больных. Следует заметить, что для контроля результатов PCR в США во всех случаях использовался классический вирусологический метод, выполненный в квалифицированных лабораториях. В России, к сожалению, диагностическая ценность PCR (до 40 % и ниже) для выявления герпетической инфекции невелика. Очевидно используемые тест-системы в этих случаях не всегда высокого качества. Поэтому необходима одновременная оценка PCR и специфических противовирусных антител IgM и IgG. Вирусологическая диагностика в России – почти не производится.

В настоящее время производится совершенствование методов молекулярно-биологической диагностики, контроля реакции, количественного определения копий ДНК/РНК. Метод PCR в реальном масштабе времени (Real time PCR) позволяет контролировать процесс реакции и определить количество возбудителя. Клиническая роль этого метода диагностики в России только изучается. Полученные первые результаты обнадеживающие, но не точнее культурального метода.

Принципом диагностики врачей США является подтверждение наличия инфекции положительной PCR и изоляция вируса, особенно при энцефалите. Однако последний метод для большинства стран остаётся дорогим. Детекция IgG антител также может быть использована для ретроспективного диагноза или если у матери в анамнезе не было инфекции ВПГ или она имеет первичную инфекцию в конце беременности и не передала антитела плоду [4–6, 10, 23, 24]. Роль противовирусных антител, как в диагностике, так и в защитных реакциях нельзя недооценивать. Во-первых, при постановке PCR могут быть как ложноположительные, так и ложноотрицательные реакции, и одновременное выявление специфических антител в этих случаях может помочь правильной диагностике. Во-вторых, роль IgG специфических антител в уменьшении числа, тяжести рецидивов у женщин и снижения заражения младенцев хорошо доказана.

Генерализованная герпес-вирусная инфекция – типичная интранатальная инфекция. Заражение

происходит, очевидно, в процессе родов при прохождении плода через инфицированные родовые пути. При значительной диссеминации и заражении плода внутриутробно на ранних сроках произойдет или самопроизвольный выкидыш в ранние сроки беременности, или мертворождение, реже – порэнцефалитические кисты, инкурабельная гидроцефалия, геморрагический пневмонит, коагулопатия.

Характерная особенность генерализованной инфекции – быстрое нарастание тяжести состояния, развитие токсикоза, сонливости, вялости, одышки, судорог и др. Начальные симптомы могут появиться через 24 часа и даже через несколько часов после рождения, хотя диагноз может быть поставлен только на 2-й неделе жизни.

Короткий инкубационный период (от нескольких часов до 1 суток) при генерализованной форме отражает острую вирусемию. Последняя вызывает диссеминацию и трансмиссию вируса во все органы: ЦНС (развитие острой нейроинфекции), надпочечники (кровоизлияние), лёгкие (вирусный пневмонит или геморрагическая пневмония) и др. Быстрое развитие нарушений функций печени дополняет клинику. Можно думать, что заражение плода при генерализованной инфекции происходит или в последние дни перед родами, или интранатально. Надо полагать, что при этом плод «получает» большую и весьма вирулентную дозу инфекта.

Другой особенностью генерализованной герпес-вирусной инфекции состоит в том, что в большинстве случаев одновременно имеются острые изменения ЦНС, с быстрым нарастанием их тяжести. При отсутствии специфической терапии появляются менингизм, сонливость, отказ от сосания, гипотония, судороги, кома, желтуха, выбухание большого родничка, гепатоспленомегалия. Энцефалит является общим компонентом генерализованной инфекции, встречающийся в 60–75 % случаев и больше. Частота летального исхода при отсутствии специфической терапии достигает 80 %, а у многих выживших выявлены серьёзные повреждения [4, 8, 29]. Кожные поражения в виде везикул у 1/3 больных могут не быть, температурная реакция не характерна [4, 8, 16, 19].

Диагноз генерализованной инфекции следует подтвердить исследованием материалов (мазков) взятых из зева, дыхательного тракта, ректальных мазков, которые должны быть тестированы на вирусные культуры (в т. ч. энтеровирусы) и PCR. Незаслуженно забыт (в России) метод иммунофлюоресценции, он особенно необходим для исследования материалов из везикул, мазков из зева, глаз и других секретов. Вирус и вирусосодержащие антигены могут быть обнаружены в периферической крови (культуры тканей, PCR, метод иммунофлюоресценции), а также в моче (PCR). При диссеминированных формах у новорождённых выявляется наибольшее число вирусспецифических антигенов (Н.И. Кудашов, Н.Д. Львов и др.).

Оценка степени диссеминации является необходимой для раннего вмешательства в курс терапии. У этих младенцев найдены существенные обменные изменения: гипоксемия, ацидоз, гипонатремия, увеличение прямого билирубина, патологические изменения уровня печёночных ферментов, нейтропения, тромбоцитопения. Вирусемия – основной патофизиологический фактор диссеминированной формы герпес-вирусной инфекции у новорождённых. Именно она вызывает каскад тяжёлых явлений. Показано, что вирусемия у этих больных связана с циркуляцией инфекта мононуклеарными клетками [11, 12, 19, 20, 22].

Кожные проявления в виде «везикулярной» экзантемы выявлялись не часто. Есть литературные

данные, что они возникают в связи с виремией и часто сопровождают острые тяжёлые состояния: энцефалиты, геморрагические пневмонии и плевриты, РДС, судороги, коагулопатии и др. Геморрагическая сыпь появляется на коже в остром периоде на фоне интоксикации с первых часов после рождения. Она наблюдается почти у 1/3 больных. Геморрагическая сыпь у части больных сопровождалась тромбоцитопенией. Спленомегалия была выявлена только в 35 % случаях. Температурная реакция, свойственная почти всем инфекциям, не является характерной для внутриутробной герпес-вирусной инфекции, даже генерализованной формы.

Генерализация вируса ВПГ в организме ребёнка связана с циркуляцией инфекта мононуклеарными клетками. Последние разносят их по всем органам и тканям. Поэтому, весьма вероятно, что детекцию вируса в период виремии можно осуществлять в крови [22].

Результаты, полученные при исследовании ликвора положительные или отрицательные, зависят от клиники, состояния ЦНС, УЗИ данных и не исключают инфекцию. Важно продолжить обследование младенца для подтверждения инфекции повторно. Каждая попытка должна подтвердить ВПГ-инфекцию – изоляцией вируса (при возможности); интерпретация серологического диагноза всегда сложна. Трансплацентарно производимые антитела не могут быть дифференцированы от эндогенно продуцированных младенцем антител. IgG антитела могут быть пригодны для ретроспективного диагноза, если у матери в анамнезе не было инфекций ВПГ в конце беременности или она имеет первичную инфекцию в конце III триместра беременности и передает мало или не передает антитела плоду.

Как уже упоминалось, генерализованная (синоним – диссеминированная) инфекция – понятие клиническое. Под ним понимают форму инфекции, при которой поражаются два или более органа; при герпес-вирусной этиологии она проявляется поражением различных органов и систем. Изменения висцеральных органов в той или иной степени свойственны любым внутриутробным инфекциям независимо от этиологии, но у больных диссеминированной (герпес-вирусной) инфекцией висцеральные повреждения наблюдались часто [4, 5, 8, 10, 12, 13, 19].

Почти во всех случаях отмечена в той или иной степени гепатомегалия (до 80 %) с желтушным окрашиванием кожи и гипербилирубинемией. У половины этих больных было зарегистрировано интенсивное и длительное (до 8–12 дней) желтушное окрашивание кожных покровов и слизистых. У этих больных отмечена значительная гепатомегалия с желтухой со значительным повышением активности трансаминаз и повышением концентрации одновременно прямого и не прямого билирубина. У трёх больных при УЗИ отмечено наличие участков некроза и петрификатов в печени и тромбоцитов в портальной вене [4, 5, 7, 20].

Поражение печени и увеличение селезенки, очевидно, связано с длительным антигенным воздействием. Гепатоспленомегалию у больных с генерализованной герпетической инфекцией, по-видимому, следует рассматривать как реакцию ретикуло-эндотелиальной системы на вирусемию и токсико-инфекционное воздействие [20, 22]. Гепатомегалия в этих случаях у большинства больных держалась длительно до 9 мес – 1 года (период наблюдения). Назначение легалона, кофитоля и др. препаратов оказались малоэффективными. Одновременно отмечены проявления экссудативного перикардита, подтвержденные эхокардиографическими исследованиями; последние исчезли через 2 недели.

Вовлечение органов дыхания в той или иной степени отмечалось почти всегда. Особенности вирусной пневмонии при герпетической инфекции являлось наличие токсикоза (длительное угнетение, гипорефлексия, температурная реакция, учащение дыхания и др.), длительное течение, чаще двустороннее поражение лёгких, иногда появление кистозных образований в легочной ткани (у 4 больных), спонтанного пневмоторакса (у 4 больных), наличие ателектазов (у 5 больных). У 25 % больных течение пневмоний приобретало длительный септический характер. Одновременно с вирусными поражениями в бронхолёгочной системе активируется бактериальная флора, и инфекция приобретает вирусно-бактериальный характер. Изредка (у 5 %) отмечены проявления экссудативного серозного плеврита с хорошим исходом. Заражение бронхолёгочной системы ВПГ происходит, очевидно, гематогенным путём вследствие диссеминации вируса в крови. Особенно это очевидно тогда, когда у ребёнка быстро развивается синдром дыхательных расстройств. Не исключено, что в части случаев заражение может происходить в результате аспирации содержащих ВПГ околоплодных вод. Таким образом, поражение бронхолёгочной системы при генерализованной герпес-вирусной инфекции происходит наиболее часто, протекает длительно и может приобретать картину сепсиса. Поражение лёгких герпес-вирусной инфекцией может носить геморрагический характер, и некоторые специалисты его называют вирусным геморрагическим пневмонит; последний служил одной из причин летального исхода, особенно до специфического лечения. На R-грамме изменения в лёгких герпес-вирусной этиологии характеризуются вначале диффузными интерстициальными изменениями, которые прогрессируют в геморрагический пневмонит в виде «расплывчатого инфильтрата». До ацикловиротерапии он являлся одной из причин летальности [3–5, 19, 22].

Особый интерес представляют выявленные нами поражения надпочечников, сопровождающиеся обширным кровоизлиянием. У одной матери была тимэктомия в связи с тяжелейшей миастенией, из-за чего она до и во время беременности получала преднизолон. Иммуносупрессивные факторы, очевидно, явились одним из условий развития тяжелейшей инфекции у ребёнка, протекавшей с массивным кровоизлиянием в надпочечник [3–5, 13, 20]. Геморрагические проявления выявлялись при патоморфологических исследованиях печени, почек, надпочечников. Коагулопатия – характерная черта диссеминированных форм герпетической инфекции. Эту особенность подметили многие авторы, изучавшие эту форму инфекции. Поэтому геморрагические высыпания, тромбоцитопения < 100 при наличии других висцеральных или церебральных изменений свидетельствует о тяжчайшей форме инфекции и неотложной терапии. В первые часы и дни все симптомы оказываются неспецифичными и нечёткими.

Учитывая неспецифичность неврологических изменений, тяжесть наблюдавшихся изменений, у младенцев во всех случаях исключался гнойный менингит. С этой целью проводилась люмбальная пункция. В ликворе обнаруживалось повышение содержания белка и транзиторный лимфоцитарный плеоцитоз или изменений не выявлялось.

Генерализованная форма может вызываться как ВПГ I, так ВПГ II типа, но по клиническим критериям они не отличаются.

Поражения мозга при диссеминированной инфекции отличаются и зависят от сроков заражения. При заражении плода в ранние сроки (I триместр) наблюдаются порэнцефалитические кисты, инкурабельная гидроцефалия с блокадой ликвороносных

путей с наличием кальцификатов (кальцинатов); последние всегда свидетельствуют о раннем поражении паравентрикулярных областей. Как уже указывалось частота летальности, особенно при отсутствии терапии весьма велика (до 80 %). В основном при раннем заражении с диссеминацией возникают самопроизвольные выкидыши [3, 4, 19, 25, 28].

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что почти все церебральные изменения, возникающие при этой форме инфекции, протекают на фоне повреждений висцеральных органов: гепатомегалии, тяжёлой пневмонии. Отличительной особенностью их являются: относительная тяжесть, длительность, торпидность и наличие элементов «токсической постинфекционной энцефалопатии» и мультиорганное поражение. Эти изменения можно рассматривать как инфекцию ЦНС.

У 85 % больных диссеминированная инфекция протекала с проявлениями энцефалита, которые не всегда были однотипны. У части больных наблюдалось наличие стволовых симптомов, реже синдром менингизма (Н.И. Кудашов, В.Ш. Чандра). Многократные эхографические исследования головного мозга осуществлялись для уточнения и выявления характера поражения головного мозга (О.Е. Озерова, С.М. Воеводин, Н.В. Машинцев). В дальнейшем этим больным проводилась магнитно-резонансная томография (В.О. Панов) для уточнения морфологических изменений и их распространённости в ЦНС.

Результаты эхографической картины поражений ЦНС были весьма разнообразны и зависели от фазы инфекционного процесса, когда проводилось исследование. Наиболее часто выявлялись отёк и набухание мозга, гиперэхогенность ядер больших полушарий зрительного бугра (36 больных), многокамерные кисты в таламокаудальной вырезке и впереди от неё (у 40 больных), участки некроза в лобной доле (24 больного), перивентрикулярные кисты и реже единичные кальцификаты и порэнцефалитические кисты [4–6].

Отмечена определённая «фазность» поражения мозга новорождённого с диссеминированной герпетической инфекцией: отёк, набухание, некроз, киста гидроцефалия, глиоз. У большей части больных внутричерепная патология была сочетанной. У части больных (у 32 %) были отмечены изменения желудочковой системы: вентрикуломегалия, расширение лобных рогов, тел боковых желудочков, передних отделов III желудочка и блокада ликвороносных путей, гидроцефалия. Эти изменения свидетельствуют о том, что заражение произошло в начале или в конце III триместра беременности [3–5, 7].

У 9 больных наблюдались массивные двусторонние кисты височных, теменных, лобных долей, связанные с боковыми желудочками. Вещество мозга височных и теменных долей отсутствовало (порэнцефалитические кисты, кальцификаты) [5, 12].

Отмечен (у 8 больных) судорожный синдром, при отсутствии морфологических изменений на ЭЭГ, возбуждение периодически сменялось резким угнетением, отмечено выбухание большого родничка, при люмбальной пункции ликвор вытекает струей, прозрачный, под давлением, очевидно, эти состояния можно рассматривать как «энцефалитическую реакцию», возникшую в связи с интоксикацией ЦНС и гиперпродукцией ликвора, отёком мозга без существенных морфологических изменений (Н.И. Кудашов).

Оценка результатов вирусологического обследования больных с тяжёлой диссеминированной герпес-вирусной инфекции была важна не только для постановки диагноза. Помимо установления или уточнения этиологии вирусной природы у больных

диссеминированной инфекцией, выявление антигенов ВПГ и специфических противовирусных IgG и IgM антител в крови и одновременно в ликворе имели и патогенетическое значение. У части больных были выявлены (только в ликворе) специфические IgA. У больных диссеминированной инфекцией с энцефалитом выявлено наибольшее число антигенов ВПГ, у всех были обнаружены противогерпетические антитела в крови и ликворе (Н.И. Кудашов, Ш.В. Чандра, И.В. Орловская).

Есть все основания считать, что в основе патогенеза генерализованной формы инфекции лежит вирусемия, диссеминация вируса герпеса по всем органам и тканям, его токсико-инфекционное воздействие, прежде всего, на ЦНС. Вирусемия является одним из важнейших механизмов в патогенезе генерализованной формы, напоминая септический процесс, вирусной этиологии.

Общие принципы терапии. Лечение генерализованной герпес-вирусной инфекции представляет большие трудности. Наиболее важным для анти-вирусной терапии является быстрая постановка диагноза. Последний всегда запаздывает [25, 26, 30–32]. Именно в этот период происходит быстрое развитие инфекционного процесса: вирусная диссеминация, нейроинфекция, развивается геморрагический пневмонит (пневмония), печеночная недостаточность, коагулопатия. Большая часть пациентов с генерализованной инфекцией (до 80–90 %) до сих пор погибает при отсутствии специфической противовирусной терапии.

Терапия диссеминированной герпес-вирусной инфекции включает в себя специфическую и по-синдромную терапию.

1. Химиотерапия ацикловиром внутривенно.
2. Иммунотерапия (только одновременно с ацикловиром) иммуноглобулинами, содержащими противогерпетическую вирус-нейтрализующие антитела. Противовирусные антитела эффективны только в сочетании с ацикловиром, которые вместе обладают синергидным действием.
3. Посиндромная терапия – по всем правилам интенсивной терапии и реанимации.
4. Интерфероны – вопрос об их применении дискутируется.

Применение иммуноглобулинов для внутривенных вливаний, содержащих вирус-нейтрализующие антитела для терапии герпетической инфекции у новорождённых одновременно с ацикловиром, имеет веские научные обоснования [1, 3, 17, 27, 29].

C.G. Prober, W.M. Sulender, L.L. Yasukaw [23, 24, 27] в строго контролируемых исследованиях доказали защитную роль противогерпетических антител. Эти доказательства, подтверждённые в дальнейшем другими авторами, таковы. Эпизод генитального герпеса при рецидиве, когда у женщин имеется высокий титр антител в крови, всегда короткий и нетяжёлый; при первичной форме эпизод генитального герпеса протекает тяжело и длительно, антитела при этом – отсутствуют. Плод и новорождённый при этом поражаются в 50 % случаев, а в 70 % случаев у больных развивается диссеминация. При рецидивирующей форме, когда у женщин имеется высокий титр антител плод поражается только в 5–8 % случаях, при этом инфекция у него протекает в лёгкой форме [23, 24].

R.J. Whitley и др. [17, 29] получили убедительные данные о профилактическом и лечебном действии иммуноглобулинов для внутривенных вливаний при неонатальном герпесе.

Позднее Z. Broun* показала, что у серопозитивных женщин, с наличием в крови противогерпети-

* Z. Broun – зав. кафедрой акушерства Вашингтонского университета, США

ческих антител риск заражения плода составляет лишь 0,04 % случаев, в т. ч. и у маловесных детей.

Защитная роль трансплацентарно-передаваемых антител в отношении развития герпетической инфекции у плода и новорождённых доказана в многочисленных исследованиях. К этому надо добавить и другой хорошо известный факт, что герпес-вирусная инфекция очень быстро и легко развивается у иммунокомпромированных больных. Одновременное использование в терапии ацикловира и иммуноглобулинов внутривенно, содержащих специфические антитела, приводит к синергидному противовирусному действию и одновременно повышает содержание иммуноглобулина IgG, что важно при гипои иммуноглобулинемии. Нами наиболее часто применялись иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + IgM) или иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный по двум причинам. Во-первых, исследованиями И.В. Орловской было показано наличие и высокий титр антигерпетических и антимегаловирусных антител в этих препаратах. Во-вторых, в первые дни невозможно отличить этиологию тяжёлых повреждений мозга. Кроме того, иммуноглобулины, особенно иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + IgM), усиливают фагоцитоз патогенов, нейтрализуют токсины, нормализуют цитокиновый обмен. Препарат содержит три основных класса иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA, с которыми связаны основные функции гуморального звена иммунитета. Они полностью компенсируют «транзитные» нарушения иммунитета, которые часто возникают у новорождённых на фоне тяжёлых инфекций.

Нами было найдено, что введение иммуноглобулинов вызывает повышение их содержания в крови ребёнка, и они обладают «заместительными» свойствами, а также синергидным действием на вирусы, одновременно с ацикловиром и антибиотиками – на бактерии. Таким образом, иммуноглобулины являются ценными вспомогательными лечебными средствами для терапии жизнеугрожающих инфекций, особенно при наличии диссеминации возбудителей.

У новорождённых период полувыведения ацикловира составляет 3,8 часов, большая часть выводится с мочой. Концентрация ацикловира в спинномозговой жидкости составляет 50 % от его уровня в плазме крови.

У пациентов с иммунодефицитом длительный курс или повторные курсы терапии ацикловиром могут приводить к появлению резистентных штаммов, поэтому дальнейшее лечение ацикловиром может оказаться неэффективным.

Рядом исследований было показано, что высокие дозы ацикловира уменьшают частоту выявления и задерживают развитие ЦМВ инфекции, при этом снижается также развитие вирусемии и смертность. D.W. Kimberlin [15, 32] установил, что под влиянием специфической терапии летальность у пациентов с диссеминированной инфекцией снизилась с 85 до 29 %, число больных с повреждением ЦНС снизилось с 50 до 4 %. Доля младенцев с диссеминированной формой инфекции, которые удовлетворительно развивались в течение первого года, повысилась с 50 до 85 %.

Дозы ацикловира рассчитываются в зависимости от массы тела: 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов внутривенно, согласно инструкции, разработанной фирмой-производителем.

При острых энцефалитах целесообразно вводить ацикловир в виде «пиковых концентраций», в этих случаях в ликвор проникает большая доза препарата. Однако в этих случаях обязательно предварительно изучить функцию почек (Н.И. Кудашов).

Тактика терапии пиковыми концентрациями ацикловира такова. «Пиковая доза» – 20,0 мг/кг массы вводится только один раз в сутки, в утренние часы. Основная цель – создать высокую концентрацию препарата в ликворе. Второе введение ацикловира производится через 8 часов, но в дозе 10,0 мг/кг. Третье введение производится через 8 часов, но вместо ацикловира вводится иммуноглобулин. Допускается введение иммуноглобулина на следующие сутки. Таким образом, общая доза ацикловира 10 мг/кг в сутки, рекомендованная фирмой-производителем, не повышается. Однако контроль за функциями почек и печени следует проводить через 5–10 дней. После такой комбинированной иммунохимиотерапии следует производить доплерометрию параметров мозгового кровотока, эхоэнцефалографию и осуществлять контроль за морфологическими изменениями ЦНС. Необходимость специфической терапии не вызывает сомнений. Имеются сведения, что при отсутствии лечения даже при поражении кожи, слизистых, глаз у 45–70 % больных может развиваться диссеминация [13–16].

Ацикловир – это синтетический аналог пуринового нуклеотида, который обладает способностью ингибировать *in vitro* и *in vivo* вирусы герпеса I и II типов, вирусы ветряной оспы и опоясывающего герпеса, вирус Эпштейн–Барр и цитомегаловирус. В культуре клеток ацикловир обладает наиболее выраженной активностью в отношении ВПГ I типа, II типа, вируса Эпштейн–Барр, вируса герпеса зостер, наименьшей – в отношении ЦМВ.

Ацикловир не является субстратом для фермента тимидинкиназы неинфицированных клеток, поэтому он мало токсичен для клеток пациента. Тимидинкиназа клеток, инфицированных упомянутыми вирусами, превращает ацикловир в ацикловира монофосфат – аналог нуклеотида, который затем последовательно превращается в дифосфат и трифосфат под действием клеточных ферментов. Включение ацикловира трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокирует дальнейшую репликацию вирусной ДНК.

В рандомизированных исследованиях было установлено, что ацикловир при внутривенном вливании младенцам является безопасным и эффективным препаратом как при лёгких, так и тяжёлых инфекциях герпес-вирусной этиологии, таких как диссеминированная форма, нейроинфекции и др. [28, 31]. Выявлено, что на смертность, заболеваемость влияют клинический статус, время постановки диагноза и тип вируса. При инфекциях вызванных вирусом герпеса ВПГ II типа, исходы хуже, чем при ВПГ I типа. У новорождённых, которые были в «летаргическом сне» когда было начато специфическое лечение, частота выживаемости составляла 91 %, по сравнению с таковой – 54 % у новорождённых, которые были в коматозном состоянии. Диссеминированная форма инфекции, коагулопатия, пневмонии были плохими прогностическими признаками. Противовирусная терапия наиболее эффективна, если она начинается рано, но не на 5-й день болезни. Однако эти результаты удовлетворяли лишь частично: смертность оставалась ещё высокой, а при диссеминированной форме были и неблагоприятные исходы [28].

D.W. Kimberlin и соавт., R.J. Whitley и соавт. [15, 30–32] было предложено при диссеминированных формах с нейроинфекциями, ацикловир вводить внутривенно в дозе 60 мг/кг массы, по 20 мг × 3 раза в сутки в течение 21 дня.

Длительность терапии при поражениях глаз, кожи, полости рта равнялась 14 дней. Основная цель специфической терапии в этом случае – предотвратить процесс диссеминации и нейроинфекции. До-

зировка допускается при этом ниже 30–45 мг/кг массы. Анализ результатов этих исследований показал, что частота смертности младенцев с диссеминированной формой и с острой нейроинфекцией, получивших высокие дозы ацикловира (60 мг/кг – суточная доза), была ниже, чем у лечившихся низкими официальными дозами (D.W. Kimberlin и соавт., 2001).

Таким образом, D.W. Kimberlin и соавт. рекомендует при диссеминированной форме ацикловир вводить в дозе 60 мг/кг массы в сутки в течение 21 дня; при малых формах – в дозе 30–45 мг/кг в течение 14 дней. Эффективность высоких доз была выше.

Однако при ретроспективном наблюдении у детей в возрасте 12 мес. жизни, лечившихся как высокими, так и низкими дозами («заболеваемость») различий на исходы инфекции не было выявлено. После применения высоких доз ацикловира в 46 % случаях были обнаружены осложнения – «транзиторная нейтропения» [13–15].

Применение ацикловира при герпесвирусной инфекции, особенно безвредность использования высоких доз, нельзя считать до конца изученной.

В методических рекомендациях Ассоциации специалистов перинатальной медицины рекомендуются дозы ацикловира, применяемые D.W. Kimberlin: независимо от формы инфекции назначается ацикловир в дозе 60 мг в сутки внутривенно, по 20 мг/кг каждые 8 часов. Длительность курса терапии при генерализованных формах – 21 день, при локализованных – 10–14 дней [2].

При интенсивной химиотерапии особое внимание должно быть обращено на своевременную диагностику: применение прямых методов выявления антигенов или PCR.

Дозы ацикловира (зовиракса), рекомендованные D.W. Kimberlin, отличаются от тех, которые приведены в инструкции фирмы-производителя. Следует заметить, что применение ацикловира в этих дозах с одновременным вливанием внутривенно иммуноглобулинов с вирус-нейтрализующими антителами (иммунохимиотерапия) является эффективным и безвредным (Н.И. Кудашов). Однако противовирусная терапия (особенно величины доз ацикловира) должна производиться в зависимости от тяжести больного и возможности развития у него тяжёлых исходов.

Наши знания о герпес-вирусной инфекции благодаря успехам вирусологии, внедрению молекулярно-биологических методов диагностики, химиотерапии вирусных инфекций существенно пополнились. Получены новые сведения, существенно дополняющие и углубляющие наши знания об этих инфекциях, хотя не решившую эту проблему.

Одним из достижений является возможность внутривенного вливания ацикловира для химиотерапии диссеминированной инфекции – крайней тяжёлой формы герпес-вирусной инфекции у младенца. Именно химиотерапия, а потом иммунохимиотерапия дали возможность уловить черты эволюции тяжёлых нейроинфекций герпетической этиологии у младенцев (Н.И. Кудашов). Тем не менее, эта проблема ещё далека от полного решения. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования. Очевидно, последствия генитального герпеса надолго останутся «персистирующей» проблемой [18].

В последние годы, во-первых, произошла определённая «эволюция», прежде всего, клиники генитального герпеса у женщин. Эволюция герпес-вирусной инфекции – сложный процесс. Уменьшились не только продолжительность, тяжесть, но и частота рецидивов, благодаря лечению препаратами ацикловира. Во-вторых, этому способствовали внедрение, совершенствование и доступность ацик-

Таблица 1. Анализ исходов терапии генерализованной герпес-вирусной инфекции за период 1988–1996 гг.

Исход терапии	Число больных	
	абс.	%
Выздоровление	31	42
Устойчивые церебральные изменения (гемипарезы, судороги, вентрикуломегалия, порэнцефалитические кисты, кальцификаты, судороги)	20	27*
Гепатомегалия с кальцификатами (длительная – до 1 года)	8	11*
Смертельные исходы	15	20*
Итого:	74	100

Примечание. * < 0,05 при сравнении двух групп

Таблица 2. Анализ исходов терапии генерализованной герпес-вирусной инфекции за период 1997–2005 гг.

Исход терапии	Число больных	
	абс.	%
Выздоровление после специфической терапии (иммунохимиотерапии)	47	68
Появление устойчивых гемипарезов и судорог (кальцификация сосудов), частичная блокада ликворных путей	8	12*
Вентрикуломегалия с перивентрикулярными кистами, кальцификатами. Гидроцефалия, требующая оперативного лечения (2)	12	16
Гепатомегалия с кальцификатами	3	4*
Смертельные исходы	0	0
Итого:	70	100

Примечание. * при сравнении двух групп P < 0,05

ловиротерапии генитального герпеса у женщин и ацикловира с иммуноглобулинами у младенцев [27]. Увеличилось число женщин с наличием специфических вирус-нейтрализующих антител, которые, несомненно, «моделируют, облегчают» течение инфекции. Надо думать, что сочетание всех упомянутых факторов несколько уменьшило частоту и улучшило прогноз при диссеминированной форме инфекции. Однако в мировой медицинской практике частота генитального герпеса у женщин нарастает. Эпидемиологическая опасность генитального герпеса не уменьшается. Можно полагать, что, по-видимому, уменьшилась трансмиссия (доза) вируса от матери плоду и новорождённому. Возможно также, что из-за постоянной встречи вируса с химиопрепаратом, с материнскими антителами снизилась вирулентность возбудителя. Следствием этого, очевидно, стало снижение частоты и тяжести генерализованных форм герпетической инфекции у новорождённых.

В таблице 1 приведены общие сведения о лечившихся больных, когда ацикловиротерапия (1988–1996 гг.) генитального герпеса была в фазе становления, также как и применение ацикловира младенцам. Кроме того, упомянутые препараты были не всегда доступны, а дозы находились в фазе испытаний.

Проведён отдельный анализ исходов терапии генерализованной герпес-вирусной инфекции в течение 1988–1996 гг. (табл. 1) и в период 1997–2005 гг. – результаты были различными (табл. 2).

Исходы в течение 1988–1996 гг. оказались неблагоприятными, особенно в первые годы.

Эти неблагоприятные исходы были связаны с двумя обстоятельствами: во-первых, больные генитальным герпесом женщины в этот период лечились редко, во-вторых – специфическая терапия их младенцев находилась в стадии становления, а часть из них поступали уже инкурабельными.

Как видно, отмечена эволюция герпес-вирусной инфекции у новорождённых: снижении тяжёлых

форм, отсутствие смертельных исходов и более часто – выздоровление.

В последние 10 лет (1997–2005), не было летальных исходов, почти не было тяжёлых неврологических повреждений: парезов, параличей, судорог и др. Однако при УЗ-исследовании и магнитно-резонансной томографии выявлялись кисты в перивентрикулярных зонах в лобной, теменной, височной областях, кальцификаты, вентрикуломегалия, нарушения циркуляции ликвора (вплоть до гидроцефалии), гепатомегалии, серозный перикардит (редко).

Наблюдаемые у этих больных пневмонии, носившие вирусно-бактериальный характер, под влиянием антибиотикоиммунотерапии исчезали в обычные сроки (10 дней).

Три основных фактора, очевидно, способствовали благоприятному влиянию на эволюцию инфекции у больных новорождённых. Специфическая терапия ацикловиром, химиотерапия генитального герпеса у женщин и более быстрая диагностика, применение иммуноглобулинов.

Длительный опыт успешного применения иммунохимиотерапии тяжёлых форм герпетической инфекции показал, что она является безопасной и этиопатогенетически обоснованной.

Литература

1. Александровский А.В. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных с герпес-вирусной инфекцией. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 1996.
2. Володин Н.Н., Дементьева Г.М., Никонов А.П. и др. Профилактика, диагностика и лечение неонатального герпеса. Методические рекомендации // Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001; 3: 17–19.
3. Кудашов Н.И. Герпес-вирусная инфекция у новорожденных детей // Ж. Вопросы охраны материнства и детства. 1991. Т. 36. № 5. С. 3–8.
4. Кудашов Н.И., Озерова О.Е., Львов Н.Д. и др. Тяжёлые формы герпес-вирусной инфекции у новорожденных // Ж. Педиатрия. 1992; 1: 24–28.
5. Кудашов Н.И., Озерова О.Е., Орловская И.В. Неврологические проявления при герпес-вирусной инфекции у новорождённых // Ж. Педиатрия. 1997; 5: 42–45.
6. Кудашов Н.И., Орловская И.В. О клинике и диагностике герпетических повреждений мозга у новорождённых детей // Ж. Нейродиагностика и высокие медицинские технологии. 2006; 2: 43–46.
7. Орловская И.В. Диагностика внутриутробной герпес-вирусной инфекции с церебральными изменениями. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 1995.
8. Чандра В.Ш. Клинико-иммунологическая характеристика генерализованных (диссеминированных) форм герпетической инфекции у новорождённых. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 1994.
9. Brown L.A., Gardeella C., Wald A. et al. Genital Herpes Complicating Pregnancy // Obstet. Gynecol. 2005; 106: 845–856.
10. Chandra S.V., Kydashow N.I. Neonatal Herpetic infections: an update j. Singapore pediatrics society // 1994; 1–2: 29–35.
11. Diamond C., Mohan K., Hobson A. Viremia in neonatal herpes simplex virus infections // Pediatr. Infect. Dis. J. 1999; 18: 487–489.
12. Gressens P., Langston C., Martin J.R. Insitu PCR Localization of herpes DNA sequences in disseminated neonatal herpes encephalitis // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1994; 53: 469–482.
13. Kimberlin D.W. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis neonates // Herpes. 2004; 11: 65A–76A.
14. Kimberlin D.W. Neonatal herpes simplex infection // Clin. Microbiol. Rev. 2004; 17: 1–13.
15. Kimberlin D.W., Chin In.L., Jacob R.F. et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management herpes implex virus infections // Pediatrics. 2001; 108: 230–238.
16. Kimberlin D.W., Lakeman F.D., Arvin A.M. et al. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease // J. Infect. Dis. 1996; 174: 1162–1167.
17. Kohl S., Loo L.S., Rench M.S. et al. Effect of intravenously administered immune globulin on functional antibody to herpes simplex virus in low weight neonates // J. Pediatr. 1989; 115: 135–139.
18. Arvin A.M., Prober C.G. Herpes simplex virus type 2 a persistent problem // N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1158–1159.
19. Langlet, Gaugler C., Gastaing M. et al. An uncommon case of disseminated neonatal herpes simplex infection presenting with pneumonia and pleural effusions // Eur. J. Pediatr. 2003; 162: 532–533.
20. Lee W.S., Kelly D.A., Tanner M.S. et al. Neonatal livertransplantation for fulminant hepatitis caused by herpes simplex virus typ 2 // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2002; 35: 220–223.
21. Levin M.J., Weinberg A. Development of acyclovir-resistant staut herpes simplex virus early during the treatment of herpes neonatorum // Pediatr. Infect. Dis. J. 2001; 20: 1097–2001.
22. Malm G., Forsgren M. Neonatal herpes simplex virus infections. HSV DNA in cerebrospinal fluid and serum // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 1999; 81: F. 24. F. 29.
23. Prober C.G. et al. Neonatal antibody-dependent cellular cytotoxic antibody levels are associated with the clinical presentation of neonatal herpes simplex virus infection // J. Infect. Dis. 1989; 160: 770–776.
24. Prober C.G., Sullender W.M., Yasukawa L.L. Low risk of herpes simplex infections in neonates to the time of vaginal delivery to mother with recurrent genital herpes simplex virus infections // W. Engl. J. Med. 1987; 316: 240–244.
25. Troendle-Atksin J., Demmler G.J., Buffone G.J. Rapid diagnosis of herpes simplex virus encephalitis by using the polymerase chain reaction // J. Pediatrics. 1993; 123: 376–380.
26. Weil A.A., Glaser C.F., Amad L., Torghani D. Patients with suspected herpes simplex encephalitis rethinking an inical negative polymerase chain reaction result // Clin. Infect. Dis. 2002; 34: 1154–1157.
27. Sullender W.M., Muller J.L., Yasukawa L.L. et al. Humoral and Cell-mediated immunity in neonates with herpes simplex virus infection // J. Inpest. Dis. 1987; 155: 28–37.
28. Whitley R., Arvin A., Prober C. et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex infections // N. Engl. J. Med. 1991; 324: 450–454.
29. Whitley R.J. Neonatal herpes simplex virus infections is there a role for immunoglobulin in disease prevention and therapy? // Pediatr. Infect. Dis. J. 1994; 13: 432–438.
30. Whitley R.J., Kimberlin D. Infections in perinatology: antiviral therapy of neonatal herpes simplex virus infections // Clin. perinatol. 1997; 24: 267–283.
31. Whitley R.J., Kimberlin D.W. Infections in perinatology antiviral therapy of neonatal herpes simplex virus infections // Clin. perinatolo. 1997; 24: 267–283.
32. Whitley R.J., Lakeman F.D. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations // Clin. Infect. Dis. 1995; 20: 414–420.