

УДК [616.811-002:611.811-091]:578.825.11

**МУЛЬТИФАЗНОЕ ТЕЧЕНИЕ
ГЕРПЕС-АССОЦИИРОВАННОГО
МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО ЭНЦЕФАЛИТА.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Антипова Людмила Николаевна – к.м.н.
*ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2,
Краснодар, Россия*

Маремкулов Азамат Русланович – к.м.н.
*ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2,
Краснодар, Россия*

Дряева Людмила Геннадьевна – к.м.н.
*ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2,
Краснодар, Россия*

Малахов Андрей Александрович
*ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2,
Краснодар, Россия*

В статье проведен анализ данных литературы по проблеме герпетического энцефалита. Приведен клинический случай атипичного течения герпес-ассоциированного энцефалита.

Ключевые слова: МУЛЬТИФАЗНЫЙ
ЭНЦЕФАЛИТ, ВИРУС ГЕРПЕСА,
ДЕМИЕЛИНИЗАЦИЯ

UDC [616.811-002:611.811-091]:578.825.11

**MULTIPHASE CLINICAL COURSE OF
MULTIFOCAL HERPES-ASSOCIATED
ENCEPHALITIS. THE CLINIC CASE**

Antipova Liudmila Nikolaevna – Ph.D. (Med.)
SBIHC Krai clinic hospital Nr.2, Krasnodar, Russia

Maremkoulov Azamat Ruslanovich – Ph.D.(Med.)
*SBIHC Krai clinic hospital Nr.2,
Krasnodar, Russia*

Dryaeva Liudmila Gennad'evna. – Ph.D.(Med.)
*SBIHC Krai clinic hospital Nr.2,
Krasnodar, Russia*

Malakhov Angrei Alexandrovich
SBIHC Krai clinic hospital Nr.2, Krasnodar, Russia

The article presented the literature data about a herpes-encephalitis problem. The clinical case of an atypical clinical course of herpes-associated encephalitis is discussed.

Key words: MULTIPHASE ENCEPHALITIS,
HERPES VIRUS, DEMYELINATION

Монофазное или рецидивирующее течение острого рассеянного или постинфекционного энцефаломиелита в наибольшей степени характерно для детского возраста. Случаи развития у взрослых этого заболевания описаны как редкие и всегда вызывают диагностические трудности. Недавно перенесенная вирусная инфекция или вакцинация могут индуцировать развитие мультифокальной клинической картины (сонливость, припадки, расстройства сознания и др.), сочетающейся с мультифокальным поражением головного мозга, подтверждаемым МРТ-исследованием [2]. Острый рассеянный энцефаломиелит отличается одним из самых тяжелых вариантов течения [3].

Цель исследования. Демонстрация редкого клинического случая мультифазного течения энцефалита, ассоциированного с герпетической инфекцией.

Материал и методы. Пациентка Ч., 43 лет. Нейровизуализация осуществлялась на рентгеновском компьютерном томографе и магнитно-резонансном томографе напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

Вирусологическое исследование цереброспинальной жидкости проводили в лаборатории Городской инфекционной больницы.

Результаты исследования. Пациентка Ч., 43 лет, была переведена в МБУЗ Городская больница № 2 в тяжелом состоянии и госпитализирована в отделение реанимации.

По данным медицинской документации выяснено, что пациентка перенесла повторные эпизоды развития неврологической симптоматики: в 2000 году – левостороннего гемипареза, в 2005 и 2007 годах – правостороннего гемипареза, которые завершились хорошим восстановлением моторных функций (сила нарастала от 1–2 до 4 баллов) и были расценены как острое нарушение мозгового кровообращения. Развитию указанной симптоматики предшествовали внезапные падения, сопровождающиеся резкой бледностью, иногда с пеноотделением изо рта. Настоящему ухудшению состояния предшествовало появление

22.01.08 выраженной общей слабости, головокружения с невозможностью самостоятельно стоять, падением влево, нарушением речи в виде затруднения при подборе и проговаривании слов. Пациентка была экстренно госпитализирована в неврологическое отделение с подозрением на повторное острое нарушение мозгового кровообращения. На момент госпитализации состояние больной оценивалось как тяжелое. Больная в сознании, вербальному контакту доступна, заторможена, на вопросы отвечает замедленно, резко астенизирована, быстро истощается. Правая глазная щель несколько уже левой. Зрачки равны. Фотозрачковые реакции живые. Движения глазных яблок ограничены при крайних отведениях без диплопии. Сглажена правая носогубная складка, опущен правый угол рта. Мышечный тонус повышен (1 балл по шкале Эшворта) по спастическому типу в правых конечностях. Легкий правосторонний гемипарез (до 4-х баллов). Глубокие рефлексы оживлены, с акцентом справа; сгибательные патологические кистевые знаки вызываются с двух сторон. Положительные аксиальные симптомы. Интенция при выполнении тестов на динамическую координацию правыми конечностями. Менингеальные знаки не определялись.

В период пребывания в первом лечебном учреждении отмечено развитие повторных приступов генерализованных судорог, после которых нарасла неврологическая симптоматика в виде усугубления мышечной слабости, снижения уровня сознания и присоединения дыхательной недостаточности. 26.01.2008 пациентка переведена в реанимационное отделение. Повторно выполнено нейровизуализационное исследование. Очаги в лобно-теменных областях обоих полушарий различной степени давности, визуализированные при рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) от 22 и 23.01.08, расценены как ишемические (рис. 1).

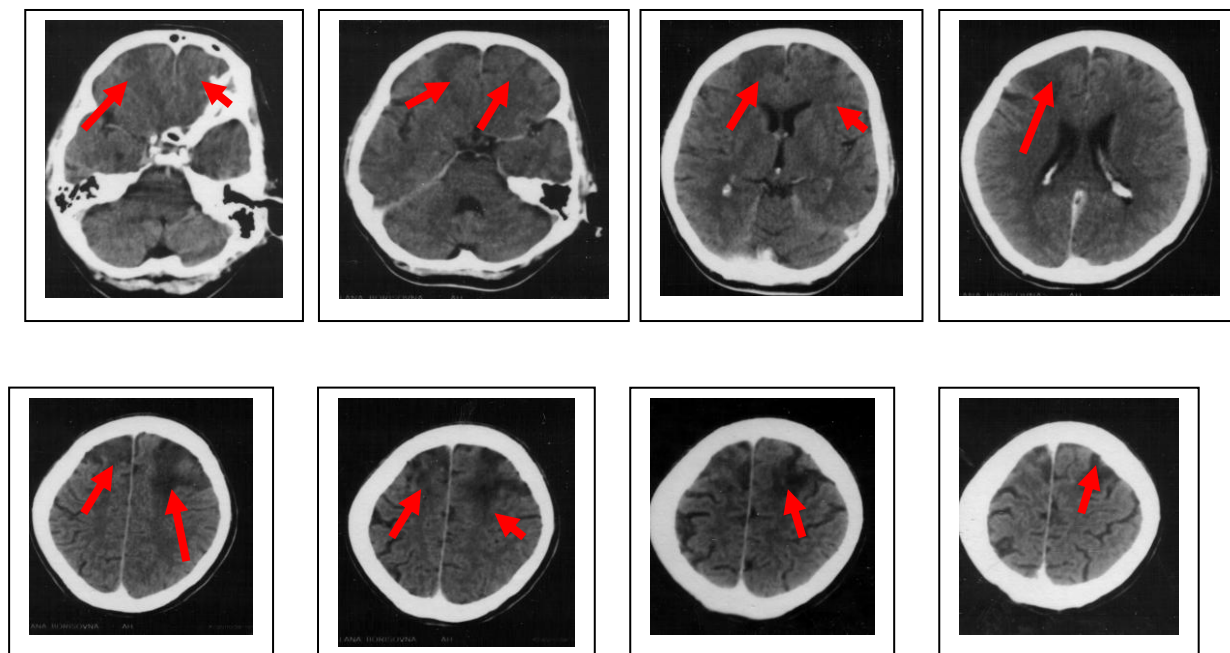


Рисунок 1. Пациентка Ч., 43 лет. РКТ-сканы от 23.01.08. Гиподенсные очаги в лобно-теменных областях обоих полушарий головного мозга

Пациентке 25.01.08 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Визуализационная картина головного мозга по МРТ интерпретирована как последствия перенесенного ишемического инсульта с геморрагической трансформацией в правой лобной области, ишемического инсульта в левой лобно-теменной области, обнаружен очаг лакунарного инфаркта в левой подкорковой области (рис. 2).

Динамика визуализационной картины головного мозга с присоединением геморрагической трансформации одного из очагов на данном этапе склонили клиницистов к определению тромбоэмболической этиологии заболевания. Состояние пациентки в этот период характеризовалось отрицательной динамикой – нарастали общемозговая симптоматика и дыхательная недостаточность.

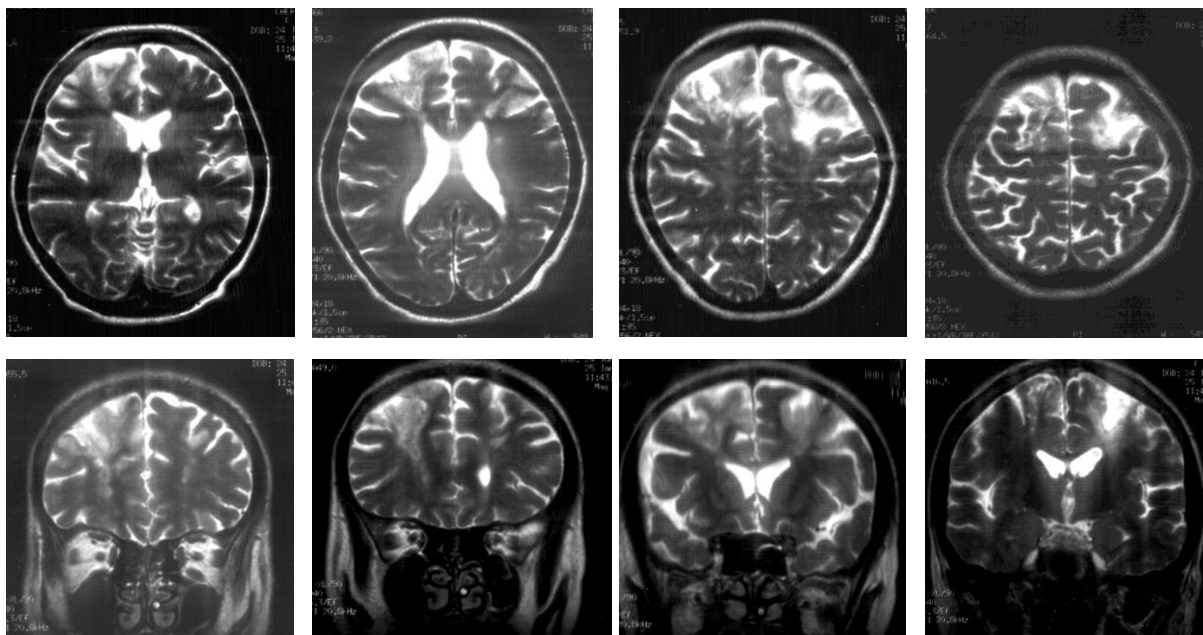


Рисунок 2. Пациентка Ч., 43 лет. МРТ-сканы 25.01.08

Контрольные РКТ головного мозга от 26 и 28.01.2008 констатировали отрицательную динамику в виде увеличения визуализированных ранее гиподенсных очагов в лобно-теменных областях с обеих сторон (рис. 3, 4).

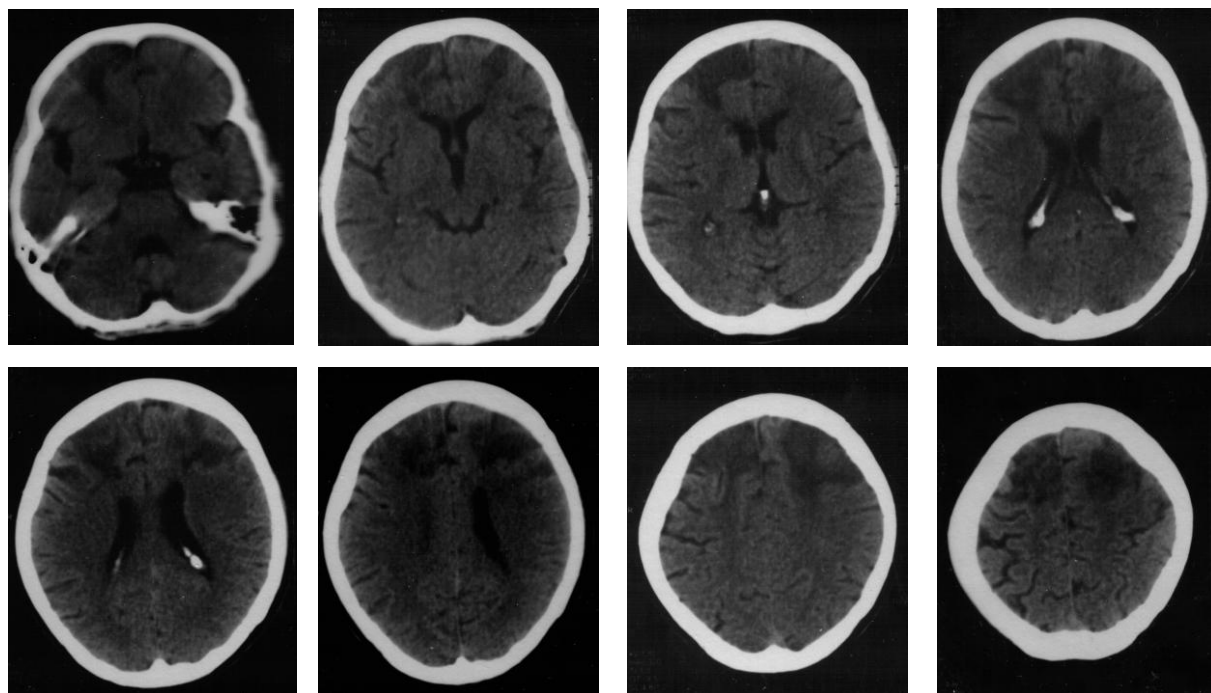


Рисунок 3. Пациентка Ч., 43 лет. РКТ-сканы от 26.01.08

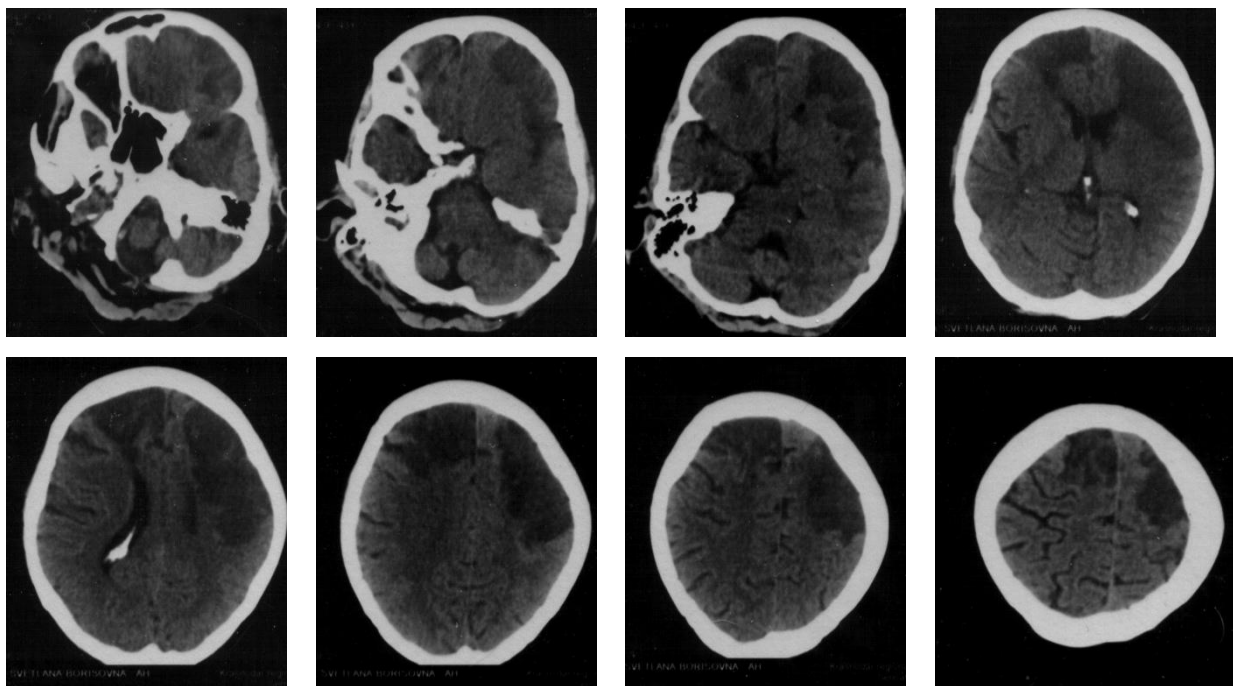


Рисунок 4. Пациентка Ч., 43 лет. РКТ-сканы от 28.01.08

Пациентке 28.01.08 проводили исследование цереброспинальной жидкости – белково-клеточная диссоциация: белок 0,9 г/л, цитоз 36/мкл, лимфоциты 20 %, нейтрофилы 80 %, реакция Панди (+), реакция Нонне-Апельта (+), глюкоза 4,6 ммоль/л.

Пациентка получала сосудистую и симптоматическую терапию.

В неврологическое отделение ГБ № 2 пациентка была переведена 06.02.2008 с диагнозом: Повторный ишемический инсульт в левом каротидном бассейне (26.01.08) на фоне перенесенных ишемических инсультов (с геморрагической трансформацией) в обоих каротидных бассейнах. Моторная афазия. Асимметричный грубый центральный тетрапарез. Мультиинфарктное состояние головного мозга. Гипертоническая болезнь III стадии, кризовое течение. Риск 4. ХСН I. ФКНК I-II. Сахарный диабет, 1-й тип, тяжелое течение, стадия субкомпенсации. Миома матки. Киста яичника. Менингит. Постгеморрагическая железодефицитная анемия средней степени тяжести.

При уточнении анамнеза дополнительно было выяснено, что пациентке 9 лет назад производилась трансплантация клеток поджелудочной железы по поводу тяжелого сахарного диабета 1-го типа (медицинская документация не представлена).

Неврологический статус при поступлении: состояние крайне тяжелое. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Кома I. На осмотр и болевые раздражители не реагирует. Зрачки равны. Фотозрачковые реакции вялые. Корнеальные рефлексы снижены. Периодическое самопроизвольное кратковременное открывание глаз. Глазные яблоки расположены по средней линии. Носогубная складка сглажена справа. Диффузно снижен мышечный тонус, подошвенное сгибательное положение сто. Глубокие рефлексы оживлены, с акцентом справа, патологические пирамидные знаки с двух сторон. Менингеальных знаков нет. На болевые раздражители локализованная двигательная реакция.

В результате проведения РКТ головного мозга 07.02.08 у пациентки было выявлено следующее: в лобно-теменно-височных отделах с обеих сторон ткань мозга имела пониженную плотность, структура мозга в указанных отделах приближалась к status spongiosus, форма участков патологически измененной ткани мозга была не характерна для ишемического инсульта, масс-эффект отсутствовал, желудочки имели нормальные форму и размеры (рис. 5). Полученные данные, по сравнению с представленными от 23–28.01.08, в большей степени, соответствовали изменениям при энцефалите или болезнях обмена веществ, т.е. наблюдалась отрицательная динамика.

В результате оценки клинико-катамнестических данных – рецидивирующий очаговый неврологический дефицит в течение восьми лет, расцениваемый ранее как сосудистые эпизоды в обоих каротидных бассейнах, прогрессирующее течение с 22.01.08, усугубление нарушений неврологического статуса в виде нарастания общемозговой и двусторонней двигательной симптоматики с прогрессивным угнетением

сознания от ясного до комы I-II; центробежное расширение очагов поражения обеих гемисфер головного мозга с несимметричным захватом лобно-теменно-височных областей, превышающих территорию одного и даже двух сосудистых бассейнов, и неравномерными плотностными характеристиками при отсутствии явлений масс-эффекта и компримирования желудочковой системы мозга; прогрессивное ухудшение как клинической, так и нейровизуализационной картины – высказано предположение об агрессивном течении рецидивирующего демиелинизирующего энцефалита, возможно, аутоиммунного генеза. В схему проводимой посиндромной терапии добавлена «пульс-терапия» солумедролом.

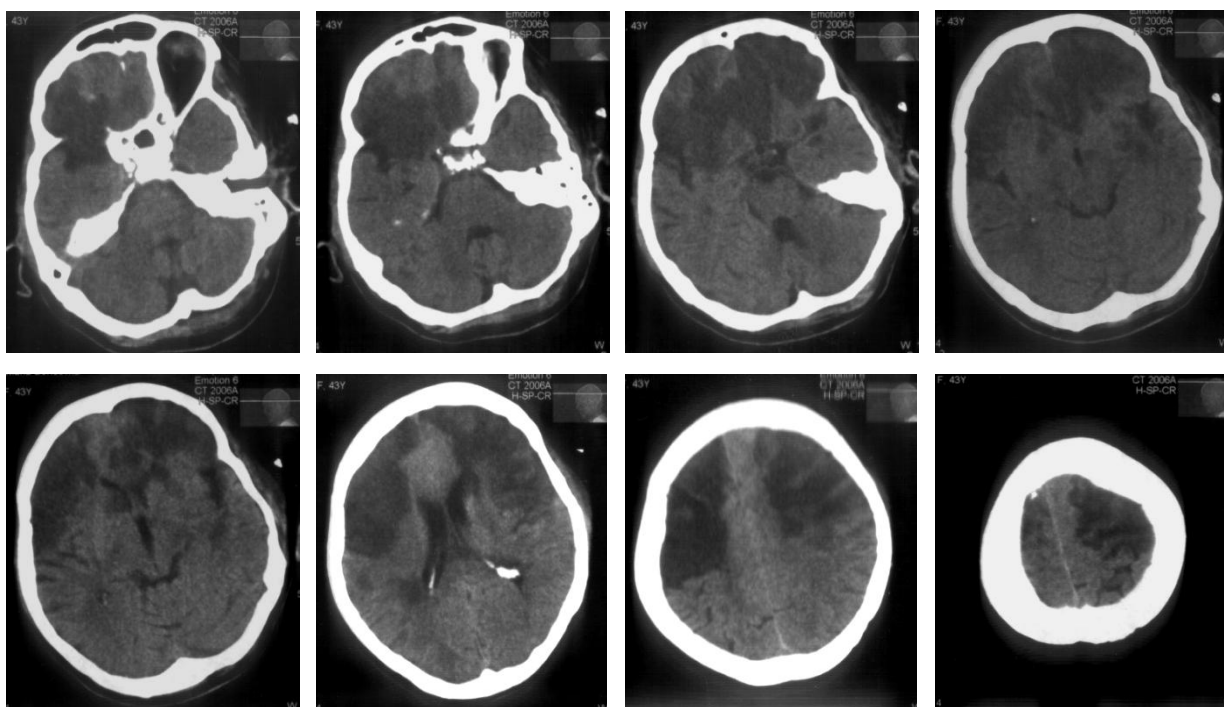


Рисунок 5. Пациентка Ч., 43 лет. РК-сканы от 07.02.08

Расширен диагностический поиск для уточнения этиологии заболевания. Отрицательные результаты исследования крови на волчаночный антикоагулянт, ревмопробы и последующая консультация ревматолога исключили системное заболевание.

Выявлено повышение иммуноглобулинов класса М и $\alpha 1$ - $\alpha 2$ - γ -глобулинов (табл. 1).

При исследовании крови на гемокультуру и ликвора на стерильность и наличие микобактерий туберкулеза микрофлора не была выделена. Результат исследования крови на ВИЧ – отрицательный.

Таблица 1 – Содержание иммуноглобулинов и белковых фракций в крови

Показатель	Дата	Результат	Дата	Результат
Общий белок	08.02.08	58,10 г/л (↓)	13.02.08	42,60 г/л (↓)
Альбумины	08.02.08	38,00 отн% (↓)	13.02.08	41,00 отн% (↓)
Глобулины $\alpha 1$	08.02.08	9,00 отн% (↑)	13.02.08	6,00 отн% (↑)
Глобулины $\alpha 2$	08.02.08	17,00 отн% (↑)	13.02.08	14,00 отн% (↑)
Глобулины β	08.02.08	14,00 отн%	13.02.08	14,00 отн%
Глобулины γ	08.02.08	22,00 отн% (↑)	13.02.08	25,0 отн% (↑)
Иммуноглобулины А	08.02.08	3,21 г/л	13.02.08	3,05 г/л
Иммуноглобулины М	08.02.08	6,08 г/л (↑)	13.02.08	5,71 г/л (↑)
Иммуноглобулины G	08.02.08	9,67 г/л	13.02.08	10,24 г/л

Проведенное ПЦР-исследование цереброспинальной жидкости исключило наличие ДНК вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса VI типа, кандиды, токсоплазмы и бруцеллеза. Определен положительный результат ПЦР на ДНК вирусов герпеса I, II типов.

На фоне субтотального поражения головного мозга, фатального неуклонно прогрессирующего ухудшения состояния с развитием полиорганной недостаточности и нестабильной (со склонностью к падению) гемодинамики, 20.02.08 (на 30-е сутки с момента острого развития заболевания) наступил летальный исход.

Заключительный диагноз: Мультифазный герпес-ассоциированный демиелинизирующий энцефалит с двусторонним поражением лобно-височно-теменных областей, тяжелое течение.

Патоморфологическое исследование. При макроскопическом исследовании обнаружены твердая мозговая оболочка серовато-белесоватого цвета, блестящая, влажная, напряжена, в складку пинцетом не захватывается; в синусах твердой мозговой оболочки – жидкая темно-красная кровь в умеренном количестве, под ней и над ней кровоизлияний нет; мягкая мозговая оболочка тонкая полупрозрачная, под ней – содержимого нет; артерии основания головного мозга тонкие, без бляшек, в просвете их свертки крови; головной мозг массой 1450 г, в большей своей части, за исключением затылочных долей и мозжечка, представлен бесструктурной массой; на разрезе в затылочных долях структуры ткани мозга не изменены (рис. 6).



Рисунок 6. Макропрепарат головного мозга. Выделены обширные очаги маляции головного мозга

При микроскопическом исследовании выявлены (рис. 7): очаги некроза и некробиоза ткани мозга (см. рис.7, а), демиелинизация (см. рис. 7, б), плазматическое пропитывание стенок сосудов мелкого калибра, очаговая лимфоплазмоцитарная и периваскулярная инфильтрация (см. рис. 7, в); в просвете отдельных сосудов смешанные и организованные

тромбы с реканализацией; перекалибровка интрацеребральных артерий; периваскулярный и перицеллюлярный отек.

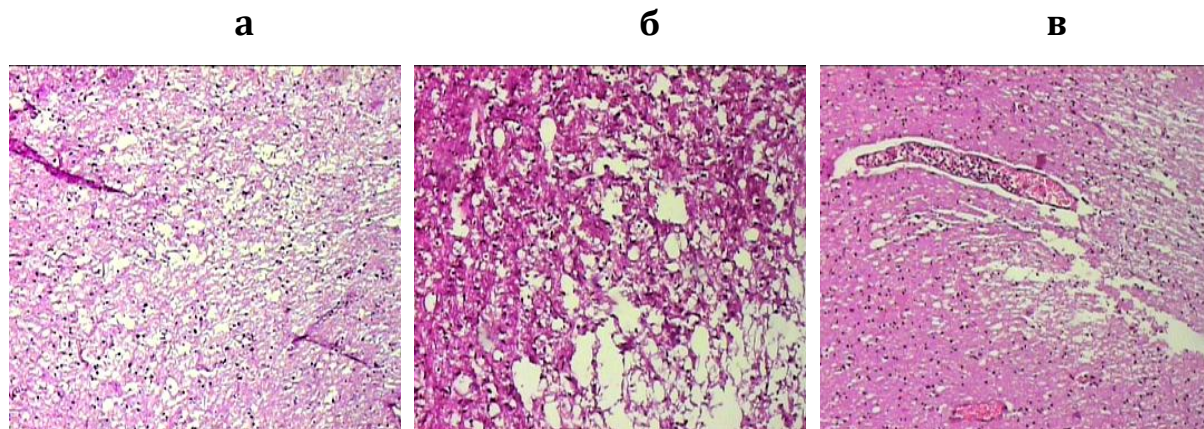


Рисунок 7. Микропрепарат головного мозга: очаги некроза и некробиоза ткани мозга (а), демиелинизация (б), плазматическое пропитывание стенок сосудов мелкого калибра, очаговая лимфоплазмочитарная и периваскулярная инфильтрация (в); в просвете отдельных сосудов смешанные и организованные тромбы с реканализацией; перекалибровка интрацеребральных артерий; периваскулярный и перицеллюлярный отек. Окраска гематоксилин-эозином ($\times 100$)

Обсуждение. Постинфекционный острый рассеянный энцефаломиелит ассоциирован с предшествовавшей или актуальной инфекцией, чаще всего вирусной. Встречаемость данной патологии составляет один на 1000 случаев. Наиболее значимыми для развития острого демиелинизирующего энцефаломиелита являются вирусы varicella zoster и rubella, составляя 1:10000 и 1:20000, соответственно. Среди других возбудителей описаны микоплазма и другие атипичные возбудители пневмонии, вирусы герпеса, лептоспира и боррелия [3].

В нашем случае имели место обнаруженные особенности как клинического течения заболевания, так и морфологии головного мозга, подтвержденные нейровизуализационными методами (РКТ и МРТ) и результатами патоморфологического исследования. В клинической картине отсутствовали анамнестические указания на перенесенное инфекционное заболевание накануне манифестации неврологической симптоматики, рецидивирующее течение заболевания, инсультообразное

развитие обострений, преобладание общемозговой симптоматики при последнем обострении. В то же время имел место диагностически значимый титр антител к ДНК вирусов герпеса типов I и II. По данным нейровизуализации, отмечено двустороннее асимметрично очаговое в начале заболевания и симметричное в терминальной стадии поражение, преимущественно, белого вещества передних отделов обоих полушарий большого мозга. В данном контексте, кроме эмболической сосудистой патологии, в круг предварительной дифференциальной диагностики был включен и рассеянный склероз.

В случаях острого рассеянного энцефаломиелита среди патоморфологических изменений описывают: периваскулярное лимфоцитарное воспаление со скоплением плазматических клеток и макрофагов, обширное повреждение белого вещества головного мозга. Отмечены также очаги распада миелина, но до конца не ясно, является ли он первичным. Зоны некроза ткани мозга более типичны для острого геморрагического энцефаломиелита, чем для острого рассеянного энцефаломиелита [3].

Сравнительная клиничко-визуализационно-лабораторная характеристика демиелинизирующих воспалительных заболеваний центральной нервной системы представлена в таблице 2 [4].

В литературе имеются описания мультифазного течения рассеянного энцефалита, индуцированного возвратной инфекцией, обусловленной вирусом герпеса 2 типа [5]. Анализ результатов исследований и клинических наблюдений подтверждает возможность изменения иммунного ответа под влиянием вирусов герпеса и развития острого рассеянного энцефаломиелита [1].

В последнее время в литературе обсуждается значимость вируса герпеса 6-го типа в развитии острого рассеянного энцефаломиелита, развивающегося в период реконвалесценции. При этом манифестация неврологической симптоматики может быть как у иммунокомпетентных,

так и иммунологически спровоцированных пациентов, в том числе и у пациентов после трансплантации тканей [6]. Однако в настоящее время диагностика носительства вируса герпеса 6-го типа не является рутинной.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика клинических, лабораторных и визуализационных признаков рассеянного склероза, нейрооптикомиелита и острого рассеянного энцефаломиелита (D.M. Wingerchuk, C.F. Lucchinetti, 2007 [4])

Характеристика	Рассеянный склероз (СД)	Нейрооптикомиелит (НОМ)	Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРМ)
Предшествующая инфекция / иммунизация	Вариабельно (возможно триггер обострения)	Отсутствует	Типично
Возраст	Редко в детском возрасте и старше 50 лет, средний возраст 29 лет	Разный, средний возраст 39 лет	Дети и взрослые
Пол Ж : М	2:1	9:1	1:1,2
Клиническая презентация	Обычно моносимптомная	Обычно моносимптомная	Полисимптомная
Тяжесть типичной атаки	Легкой или средней тяжести	Средней тяжести или тяжелая	Средней тяжести или тяжелая
Типичное ухудшение, обусловленное атакой	Никакого или легкое	Средней тяжести или тяжелое	Средней тяжести или тяжелое
Клиническое течение	85 % Рецидивирующее с вторичным прогрессированием, 15 % – первично прогрессирующее	Более 85 % рецидивирующее	В основном монофазное, редко – мультифазное или рецидивирующее
Клеточный состав ЦСЖ	Менее 50 лейкоцитов – лимфоциты	Различный, лимфоциты, иногда полиморфонуклеарные клетки до 30 %	Более 50 лейкоцитов – лимфоциты
Олигоклональные белки ЦСЖ	85 %	30 %	Отсутствуют
МРТ признаки повреждения вещества головного мозга	Малые и средние очаги, асимметричные, перивентрикулярные	Отсутствие, пятнистые, субкортикальные, увеличивающиеся со временем; в 10 % соответствуют	Обширные, симметричные, субкортикальные

		критериям РС; в 10 % расположены в области таламуса, гипоталамуса, периепидермально	
Усиление гадолинием при МРТ	Вариабельное усиление	Отсутствие	Сравнительно однородное
МРТ признаки поражения спинного мозга	Небольшие размеры очага (до 2-х сегментов позвоночника)	Продолжительные (более 3-х сегментов позвоночника)	Вариабельные

Примечание: ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.

Таким образом, представленный клинический случай является иллюстрацией сложной этиологической диагностики тяжелого поражения нервной системы, необходимости анализа динамики нейровизуализационной картины и достаточно широкого спектра лабораторной диагностики.

Список литературы

1. Деконенко Е.П., Куприянова Л.В., Мартыненко И.Л. и др. Вирусы герпеса как причина острого диссеминированного энцефаломиелита // Неврологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 10–15.
2. Jung P., Strittmatter M., Steinmetz H. Recurrent Monofocal Demyelinating // Disease The International MS Journal. 2008; 15: p. 42–46.
3. Bennetto L., Scolding J.N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004; 75 (Suppl I): p. 22–28.
4. Wingerchuk D.M., Lucchinetti C.F. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis // Curr. Opin. Neurol. 20:343–350. 2007 Lippincott Williams & Wilkins.
5. Görander S., Andersen O., Leiram B., Franzén C., Bergström. T. Multiphasic encephalomyelitis in a patient with recurrent herpes simplex type 2 meningitis // Scand. J. Infect. Dis. 2006; 38(10): p. 942–945.
6. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. Методические рекомендации // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011. № 5 (44). Июль. С. 33–40.