

## ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ С ОТСУТСТВИЕМ ОЧАГОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МОЗГЕ ПРИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ МЕТОДАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е. П. Деконенко<sup>1</sup>, Ю. П. Рудометов<sup>2</sup>, М. В. Соколова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН, <sup>2</sup>инфекционная клиническая больница № 1, Москва

*Приведены результаты клинико-лабораторного обследования 10 больных (из 112 наблюдавшихся) герпетическим энцефалитом, подтвержденным клиническими данными и вирусологическими и иммунологическими тестами, у которых при нейровизуализационных методах исследования (рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) не были обнаружены очаговые изменения в головном мозге. Обсуждаются возможные причины негативных результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии при этом заболевании.*

**Ключевые слова:** герпетический энцефалит, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

*The article presents the results of clinical and laboratory analysis of 10 patients (of 112 followed-up patients) with clinically and laboratory confirmed using viral and immunologic tests herpetic encephalitis without focal lesions on brain MRI or CT scans. The possible causes of negative CT- and MRI results are discussed.*

**Key words:** herpetic encephalitis, CT, MRI

Герпетический энцефалит (ГЭ) – один из наиболее частых спорадических полисезонных вирусных энцефалитов у взрослых и детей старше 3–6 мес, распространенный в большинстве стран мира. Он связан с инфицированием вирусом простого герпеса (ВПГ) типа 1 (ВПГ-1) и, гораздо реже, типа 2 (ВПГ-2) [1, 8], а его удельный вес в структуре вирусных энцефалитов составляет около 20% [17]. Высокая летальность и большой процент тяжелых осложнений у больных ГЭ заставляют относиться к нему с особым вниманием [5, 19]. Применение ацикловира и его производных произвело переворот в лечении ГЭ и привело к снижению летальности с 70 до 19–30% [14, 16, 18]. Клиническое сходство заболевания с рядом инфекционных и соматических расстройств нередко значительно затрудняет установление диагноза. Наряду с вирусологическими и молекулярно-биологическими методами верификации ГЭ большую помощь оказывают методы нейровизуализации – рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Определение ДНК ВПГ в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наряду с определением специфических антител в ЦСЖ к ВПГ остается главным диагностическим тестом при установлении диагноза ГЭ [6, 13]. Тем не менее в ряде случаев эти тесты могут быть псевдонегативными или запаздывать. Тогда результаты нейровизуализации играют решающую роль в назначении или продол-

жении противовирусной терапии у больных с подозрением на ГЭ.

Характерными изменениями при нейровизуализации у больных ГЭ является обнаружение очагов пониженной плотности при КТ и участков пониженной (при МРТ в режиме T1) и повышенной (при МРТ в режиме T2) интенсивности сигнала в передних отделах головного мозга [2–4, 11]. Наряду с височными отделами очаги могли распространяться также на гиппокамп, островок, центрально-теменные и срединные отделы большого мозга. По мнению ряда исследователей, применение МРТ имеет преимущества перед КТ по более раннему выявлению признаков некротизирующего (герпетического) энцефалита с помощью режимов T2ВИ и/или FLAIR [13].

Целью исследования являлись обследование больных с негативными результатами нейровизуализации (отсутствие очагов, типичных для ГЭ) и поиск их возможной связи с клиническими и/или лабораторными данными.

### Пациенты и методы исследования

С 1971 по 2008 г. было обследовано и пролечено 112 больных ГЭ в возрасте от 12 до 72 лет (средний возраст 37,9±14,8 года). Исходы болезни: 90 (80%) больных выздоровели, 22 (20%) умерли. В клинический анализ включались выжившие больные, у которых была связь с ВПГ-1, ВПГ-2 по иммунологическим и вирусологическим критериям (иммуноферментный анализ, реакция связывания комплемента, метод флюоресценции антител), при наличии симптомов вирусной нейроинфекции – энцефалита, а также (для умерших пациентов) – с наличием клинических признаков острого энцефалита, очагов некрозов в головном мозге и отсутствием другого альтернативного диагноза. Наряду с вирусологическими и иммунологическими теста-

Сведения об авторах:

Деконенко Евгений Павлович – д-р мед.наук, проф., зав. отделением острых нейроинфекций ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова РАМН», e-mail: edekon@mail.ru; Рудометов Юрий Петрович – врач-ординатор ИКБ №1. Соколова Марина Владимировна – канд. мед.наук, врач-лаборант ИКБ

ми использовали методы нейровизуализации (КТ и МРТ). Всего КТ выполнена у 54 больных, МРТ – у 40. Очаги вовлечения структур головного мозга определялись при КТ у 46 (86%) больных, у 8 (14%) больных очагов не наблюдалось. Методом МРТ обследовано 40 пациентов, из них очаги не были найдены у 2 (5%).

### Результаты

У 10 пациентов ГЭ (8 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 23 до 52 лет отсутствовали типичные для этого заболевания очаговые изменения при нейровизуализации (КТ, МРТ). Один пациент умер на 79-й день болезни, остальные остались живы. КТ проводилась у 8 пациентов с 3-го по 13-й день (в среднем через  $8,5 \pm 3,5$  дня). У 2 пациентов через 1 год было проведено повторное КТ-исследование: у одного пациента изменений не было, у другого отмечено нарушение ликвородинамики. Еще у одного пациента после исследования на 4-й день болезни методом КТ с негативными результатами на 17-й день проведена МРТ, которая выявила двусторонние очаги в лобно-височных отделах с вовлечением подлежащих структур.

У одного из двух пациентов, у которых на МРТ не обнаружены характерные для инфекции ВПГ признаки, нейровизуализация была проведена дважды – на 8-й и 21-й дни. В обоих случаях изменений не обнаружено. У другой пациентки исследование на 21-й день очагов не выявило, но обнаружило явления венитрикулита и базально-конвекситального арахноидита.

Положительные серологические результаты в ЦСЖ обнаружены у 7 из 10 пациентов. У одного пациента в ЦСЖ, помимо антител, методом флюоресценции с моноклональными антителами выявлен также антиген ВПГ, еще у одного пациента определена ДНК ВПГ-1 в ЦСЖ методом ПЦР. У умершего пациента обнаружены антитела в ЦСЖ и крови и при аутопсии отмечены очаги некроза в теменно-височно-затылочных отделах левого полушария головного мозга. В сыворотке крови результаты были положительными у 8 пациентов (у 2 пациентов исследование не проводили). Таким образом, у каждого пациента были положительными результаты к ВПГ-1 в ЦСЖ или крови, а у 6 больных – одновременно и в ЦСЖ, и в крови.

Клинические проявления ГЭ характеризовались острым началом с температурной реакцией у всех пациентов. Нарушения сознания в дебюте ГЭ отмечались также у всех пациентов и проявлялись спутанностью сознания у 5 больных, комой у 4, сопором у 1 больного. Эпилептические припадки отмечались в остром периоде у 5 больных, из них у 2 в виде эпилептического статуса. Психические нарушения в дебюте ГЭ регистрировались у 5 больных и проявлялись нарушениями поведения и мнестическими расстройствами. Поведение больных могло принимать агрессивный характер, пациенты нередко сопротивлялись осмотру, пытались нанести травмы персоналу, нецензурно выражались. У 6 больных

одним из ведущих симптомов заболевания было нарушение речи в виде моторной и/или сенсорной дисфазии. Среди других форм нарушения высших психических функций отмечались нарушение праксиса, различные виды агнозии, алексии, дискалькулии, аграфии и др. У 3 пациентов были двигательные нарушения: у 2 – парезы одной руки, у одного – гемипарез.

Свидетельством воспалительного процесса у всех больных были проявления менингита (плеоцитоз в ЦСЖ) и воспалительные изменения крови (лейкоцитоз и повышенная СОЭ). Количество клеток в ЦСЖ колебалось от 33 до 1020 в 1 мкл, составляя в среднем  $260 \pm 298$  клеток/мкл. У 2 пациентов отмечено повышение уровня белка при первых исследованиях ЦСЖ до 3,3 и 0,99 г/л соответственно. У 2 других пациентов при первых исследованиях ЦСЖ было преобладание нейтрофильных лейкоцитов, затем цитоз стал лимфоцитарным. У остальных пациентов в ЦСЖ исходно преобладали лимфоциты. При исследовании крови лейкоцитоз (более 10 тыс/мкл) отмечен у 7 из 10 больных, повышенная СОЭ (более 25 мм/ч) – у 6.

Исходы у перенесших ГЭ были следующими: в группе больных, не получавших лечение ацикловиром, один больной умер, у 2 развился психоорганический синдром со снижением интеллекта и нарушениями поведения в сочетании с очаговыми поражениями нервной системы (один из больных направлен для нейрохирургического лечения), еще у 2 заметных нарушений не отмечалось; в группе больных, получавших ацикловир, у одного больного заболевание закончилось формированием психоорганического синдрома со снижением интеллекта и нарушениями поведения, у остальных 4 пациентов состояние было удовлетворительным.

### Обсуждение

Отсутствие изменений при нейровизуализации (КТ, МРТ) у пациентов с клинической картиной ГЭ и положительными тестами на связь с ВПГ-1, ВПГ-2 является редким проявлением заболевания. В зарубежной литературе имеются немногочисленные указания на отсутствие изменений при КТ и МРТ головного мозга у больных ГЭ. В отечественной литературе таких публикаций мы не обнаружили. По материалам зарубежных работ, отсутствие признаков поражения головного мозга при нейровизуализации у большинства пациентов, как правило, наблюдается в первые 2–4 дня болезни [7, 10], хотя в отдельных исследованиях описано их отсутствие и в более поздние сроки [12]. F. Raschilas и соавт. [15] при обследовании 91 пациента с ГЭ не наблюдали отклонений при первом КТ-исследовании у 19 (21%) человек. На нормальную картину при МРТ у больных ГЭ указывали P. Höllinger и соавт. [9]. K. Tyler [17] отмечал отсутствие нарушений при МРТ у 10% пациентов с ГЭ и положительными тестами при исследовании ЦСЖ методом ПЦР. Таким образом, отсутствие очагов при нейровизуализации – не столь уж редкое явление

ние. Одной из причин этого могут быть особенности поражения ткани головного мозга распространенного и рассеянного, а не очагового характера. Другой причиной может быть обследование в сроки, когда формирование очагов еще не наступило. На выявление очагов влияет также техническая характеристика томографа, с помощью которого проводится исследование.

Таким образом, наше исследование подтвердило данные других авторов и показало, что у больных ГЭ, диагностированным по результатам клинических проявлений и с применением вирусологических и иммунологических тестов, в 14% случаев при проведении КТ головного мозга и в 5% случаев при проведении МРТ головного мозга не определяется очаговых нарушений; для определения очагов вовлечения ткани головного мозга при ГЭ предпочтительнее проведение МРТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Деконенко Е. П., Рудометов Ю. П., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В. Роль современной диагностики и терапии в исходах герпетического энцефалита. *Неврол. журн.* 2005; 5: 18–23.
2. Лецинская Е. В., Мартыненко И. Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. М.: Медицина; 1990.
3. Brodtkorb E., Lindqvist M., Jonsson M., Gustafsson A. Diagnosis of herpes simplex encephalitis. A comparison between electroencephalography and computed tomography findings. 1982; 66 (4): 462–471.
4. Boos J., Esiri M. M. *Viral Encephalitis*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1986.
5. Chataway J., Davies N. W. S., Farmer S. et al. Herpes simplex encephalitis: an audit of the use of laboratory diagnostic tests. *Quart. J. Med.* 2004; 97: 325–330.
6. Cinque P., Cleator G. M., Weber T. et al. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 1: 339–345.
7. Dennet C., Cleator G. M., Klapper P. E. HSV-1 and HSV-2 in herpes simplex encephalitis: A study of sixty-four cases in the United Kingdom. *J. Med. Virol.* 1997; 53: 1–3.
8. Elbers J. M., Bitnun A., Richardson S. E. et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: Is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics* 2007; 119: 399–407.
9. Höllinger P., Matter L., Sturzenegger M. Normal MRI findings in herpes simplex virus encephalitis. *J. Neurol.* 2000; 247 (10): 799–801.
10. Huppertz C., Durrheim D., Levi C. et al. Etiology of encephalitis in Australia, 1990–2007. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (9): 1359–1365.
11. Johnson R. T. Acute encephalitis. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23: 219–226.
12. Jouanny P., Vespignani H., Gerard A. et al. Herpetic meningoencephalitis in the elderly, Apropos of 13 cases. *Rev. med. Interne* 1994; 15 (8): 504–509.
13. Kastrup O., Wanke I., Maschke M. Neuroimaging of infections. *NeuroRx* 2005; 2 (2): 324–332.
14. McGrath N., Anderson N. E., Croxson M. C., Powell K. F. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 63: 321–326.
15. Raschilas F., Wolff M., Delatour F. et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: Results of a multicenter study. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: 254–260.
16. Skoldenberg B., Forsgren M., Alestig K. et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. *Lancet* 1984; 2 (8405): 707–711.
17. Tyler K. L. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including mollaret's. *Herpes* 2004; 11 (Suppl. 2): 57A–64A.
18. Whitley R. J., Alford C. A., Hirsch M. S. et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 144–149.
19. Whitley R. J., Cobbs C. G., Alford C. A. Jr. et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis: diagnosis, presentation, and outcome. *J.A.M.A.* 1989; 262: 234–239.