

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*period is less often recorded seroconversion HBeAg-anti-HBe, circulation HBsAg is more often kept in*

*blood, the number of patients with a high level of interferon- $\gamma$  decreases.*

**Key words:** hepatitis B, EBV-infection.

© Ярош О.О., 2007  
УДК 616.988.25-07

О.О. Ярош

# СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ДІАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИЧНОГО ЕНЦЕФАЛІТУ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

*Обстежено 32 хворих на герпетичний енцефаліт. Описані ранні клінічні прояви захворювання, простежена динаміка змін антитільної відповіді та вірусної активності в процесі розвитку герпетичної інфекції, встановлені діагностичні критерії та представлена блок-схема постановки діагнозу герпетичного енцефаліту.*

**Ключові слова:** герпетичний енцефаліт, клінічні прояви, діагностика.

У структурі інфекційних захворювань нервової системи важливе місце займають енцефаліти різної, зокрема герпетичної, етіології, що обумовлено тяжкістю клінічних проявів недуги, неврологічними ускладненнями, невизначеними перспективами і прогнозом [1]. Початкові прояви енцефаліту нерідко маніфестують судомами або психопатологічними розладами, які є важливими вогнищевими неврологічними симптомами. Вони свідчать про іритативні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС) з домінуванням процесів збудження в корі головного мозку, порушення корково-стовбурових взаємин чи недостатність ГАМК-ергічних гальмівних систем [2, 3].

Проникаючи у нервові клітини, віруси герпесу в період реплікативної активності масово руйнують нейрони та поширюються на нові ділянки нервової тканини, формуючи некротичні зміни й вогнища деструкції переважно у сірій речовині передніх відділів головного мозку. Дистрофія нервових клітин, супутня гліальна реакція та мікроциркуляторні роз-

лади призводять до утворення рубців, спайок і кіст в нервовій тканині, що є морфологічною основою формування різноманітних епілептичних, психопатологічних і неврологічних симптомокомплексів. За таких обставин результати лікування, перспективи та прогноз хвороби багато в чому залежать від своєчасно встановленого діагнозу, що дозволяє намітити і реалізувати науково обґрунтовані терапевтичні підходи та запобігати тяжким наслідкам. Наявність чутливих і високоспецифічних методів ранньої діагностики герпесвірусної інфекції у різних біологічних середовищах (імуноферментний аналіз – ІФА, полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР) та надійних методів етіотропного лікування (пуринових нуклеозидів, специфічних імуноглобулінів, інтерферонів та їх індукторів) помітно розширили можливості лікування нейроінфекційних уражень ЦНС [4]. Це дозволяє покращити результати лікування, відтак помітно зменшити кількість ускладнень і несприятливих наслідків після завершення запального процесу.

Таким чином, наріжним каменем підвищення ефективності лікування герпес-вірусних енцефалітів є своєчасне встановлення причини захворювання. На порядку денному стоїть розробка та запровадження у клінічну практику діагностичного алгоритму в розпізнаванні нейроінфекційного процесу, який на ранньому етапі свого розвитку нерідко маніфестує епілептичними нападами та психопатологічними розладами. В основі цього явища лежить патоморфоз герпесвірусних нейро-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

інфекцій, що обумовлено негативним впливом факторів довкілля на стан імунної системи, розповсюдженням вторинного імунодефіциту серед населення та розвитком набутої структурно-функціональної неповноцінності гематоенцефалічного бар'єру [5]. Зазначені несприятливі фактори сприяють швидкому доланню вірусами захисних систем з наступним їх проникненням у нервові клітини ЦНС, що призводить до нейроінфекційного процесу [6]. За цього патоморфоз клінічного перебігу енцефаліту визначається ступенем і рівнем неспроможності імунних та бар'єрних механізмів, реактивністю імунної системи загалом. Внаслідок цього зростає кількість хворих з хронічними та рецидивними варіантами герпесвірусного енцефаліту, в яких вогнищева неврологічна симптоматика розвивається поступово і передусім проявляється корковим синдромом у вигляді епілептичних нападів і психопатологічних симптомокомплексів [7]. У зв'язку з труднощами у встановленні правильного діагнозу такі хворі нерідко потрапляють у непрофільні стаціонари, зокрема і психоневрологічні.

### Матеріали і методи

Під нашим спостереженням перебувало 32 хворих, в яких на підставі клінічних, анамнестичних, серологічних та інструментальних методів дослідження встановлений діагноз герпетичного енцефаліту. Серед етіологічних чинників були представлені вірус герпесу I типу, вірус Епштейна-Барр і цитомегаловірус, який виявили у 18, 9 та 5 хворих відповідно. Серед обстежених 15 чоловіків і 17 жінок віком від 16 до 64 років. Переважали особи молодого віку (23 пацієнти до 44 років). У комплексному обстеженні хворих, поряд з магнітно-резонансною томографією головного мозку (МРТ) та електроенцефалографією (ЕЕГ), використовували серологічні методи дослідження крові та спинномозкової рідини (СМР), зокрема ІФА (імуноглобуліни класів G та M) і ДНК-тестування вірусних нуклеїнових кислот методом ПЛР.

Для розпізнавання герпесвірусного енцефаліту була застосована методика вірогідно-статистичного аналізу, заснована на теорії випадкових процесів, яка дозволила встановити діагностичну цінність окремих показників, а також наявність статистичних зв'язків між вибраними критеріями та частотою підтвердженого діагнозу [8].

### Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз клінічних даних герпетичного енцефаліту дозволив умовно виділити три основні симптомокомплекси: астено-депресивний, епілептиформний і галюцинаторно-маячний. Зрозуміло, що на ранніх етапах розвитку захворювання клінічна симптоматика була достатньо різноманіт-

на. На практиці вони рідко виникали у «чистому» вигляді та часто поєднувалися між собою, формуючи складну картину психопатологічних і неврологічних синдромів.

Астено-депресивний синдром у 15 (46,9 %) хворих характеризувався церебрастенічними, психоемоційними та астеновегетативними розладами, які спостерігались ще до появи вогнищевої неврологічної симптоматики чи епінападів. Хворі скаржились на виражену загальну слабкість, швидку втомлюваність, помітне зниження пам'яті, порушення сну, що часто супроводжувалось збудженням, дратливістю, немотивованою агресивністю чи, навпаки, психоемоційною млявістю і загальмованістю. За цього виникала байдужість до оточуючої дійсності, рідних і друзів, звужувалось коло інтересів та уподобань. Характерним було зниження успішності в навчанні та професійній діяльності. На фоні наростаючих змін емоційно-вольових та інтелектуально-мнестичних функцій у деяких хворих з'являлись епіпади.

В 11 (34,4 %) пацієнтів домінування у клінічній картині енцефаліту епінападів було підставою для виділення епілептиформного синдрому. Так, у період маніфестації запального процесу на тлі помірно виражених ознак невротичної астенізації виникали епілептичні пароксизми, які здебільшого розпочинались з абсансів чи абортівних судом без втрати свідомості, та із плином часу трансформувались у фокальні або в генералізовані судомні напади. Тільки у 3 хворих герпетичний енцефаліт маніфестував генералізованими судомами при відносно задовільному самопочутті пацієнтів без попередніх передвісників. У хворих із завершенням запального процесу формування епілептичного синдрому на резидуально-органічній основі спостерігалось упродовж року і характеризувалось здебільшого фокальними нападами, зазвичай після провокуючих факторів (перевтома, екзогенна інтоксикація, гіперінсоляція, супутні вірусні інфекції тощо).

У 6 (18,7 %) осіб ранні ознаки захворювання проявлялись помітним зниженням психічної та рухової активності аж до кататонічного ступору чи дебютували психопродуктивною симптоматикою, яка розвивалась упродовж кількох тижнів. У клінічній картині галюцинаторно-маячного синдрому домінували істинні слухові, рідше зорові галюцинації, неприємного, інколи страхітливого характеру, а також маячення переслідування, стосунку і впливу. Такі хворі нерідко потрапляли у психоневрологічний диспансер з помилковим

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

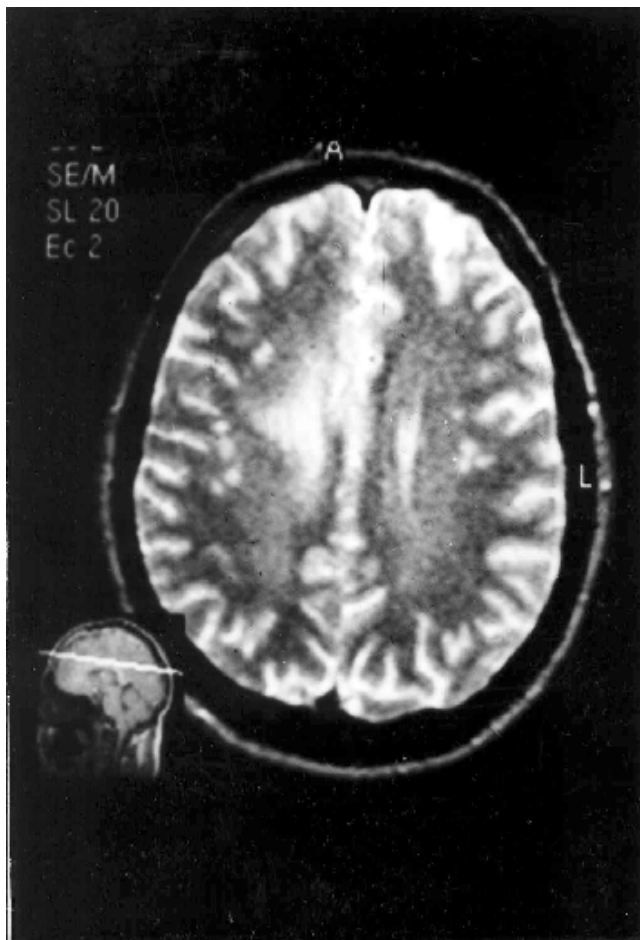
діагнозом делірію, психозу, шизофренії. Заслужувало на увагу, що призначення психотропних, здебільшого нейролептичних препаратів, не давало ефекту та погіршувало стан хворих. У міру прогресування запального процесу продуктивна симптоматика у таких пацієнтів поступово редукувалась і трансформувалась у непродуктивні форми розладів свідомості – сопор і кому. Частіше на цьому етапі перебігу захворювання з'являлась підозра щодо органічної природи походження психопатологічних порушень і, після здійснення МРТ, серологічних та лікворологічних обстежень, встановлювався правильний діагноз.

Важливим методом діагностики герпесвірусних уражень ЦНС є МРТ [9]. За цього у різних відділах кори, субкортикально та паравентрикулярно, рідше у мозковому стовбурі реєструються множинні дрібні вогнища підвищеної щільності (від 3 до 6 мм), рідше виявляють вогнища діаметром від 2 до 5 см, що не впливають на оточуючу нервову тканину (мал. 1).

Вогнища зазвичай розташовані симетрично, мають неправильну форму з нечіткими контурами, можуть супроводжуватись перифокальним набряком. При хронічному перебігу герпетичного енцефаліту, поряд з гострими змінами запально-некротичного характеру, в нервовій тканині реєструються сформовані органічні дефекти (дрібні кісти, атрофія, гідроцефалія, поренцефалія). Отже, МРТ дослідження дозволяє виявляти як свіжі вогнища запалення, так і їх наслідки, відтак контролювати динаміку перебігу захворювання, особливо у зіставленні з клінічними даними. Зміни на МРТ тривають досить довго, регресують вже після клінічного покращання й одужання. Збільшення кількості вогнищ на МРТ свідчить про неефективність лікування. При рецидиві герпетичного енцефаліту з'являються нові ділянки ураження мозкової тканини. Разом з тим, відсутність змін при МРТ дослідженні головного мозку в перші дні недуги не є доказом для спростування діагнозу енцефаліту, якщо для цього є ґрунтовні клінічні та лабораторні підстави.

Власні спостереження показали, що кількість вогнищ запалення та їх розміри не мають вирішального значення у визначенні тяжкості клінічних проявів. Радше, тяжкість стану хворих, особливості психопатологічних порушень і різновид епінападів залежать від темпу розвитку запального процесу з формуванням відповідного клінічного варіанту захворювання.

Наведені дані свідчать про те, що при постановці діагнозу герпетичного енцефаліту (мал. 2)



Мал. 1. Хворий Л., 48 р. Діагноз: гострий герпетичний енцефаліт з галюцинаторно-маячним синдромом, набряком і набуханням головного мозку. На T2-зваженому скані паравентрикулярно, переважно у лобних і скроневих частках, відзначаються гіперінтенсивні вогнища діаметром від 3 до 6 мм.

провідними є клінічні дані. Виникнення психопатологічних чи епілептичних розладів переважно у молодих осіб, які мають схильність до подальшого розвитку і недостатньо реагують на призначене лікування нейролептиками чи антиконвульсантами, повинно викликати підозру щодо можливого розвитку нейровірусного ураження ЦНС. Такі хворі підлягають безумовній госпіталізації та проведенню комплексного інструментального й лабораторного обстеження, яке включає здійснення МРТ дослідження головного мозку, ЕЕГ, а також ІФА та ПЛР щодо герпесвірусної інфекції.

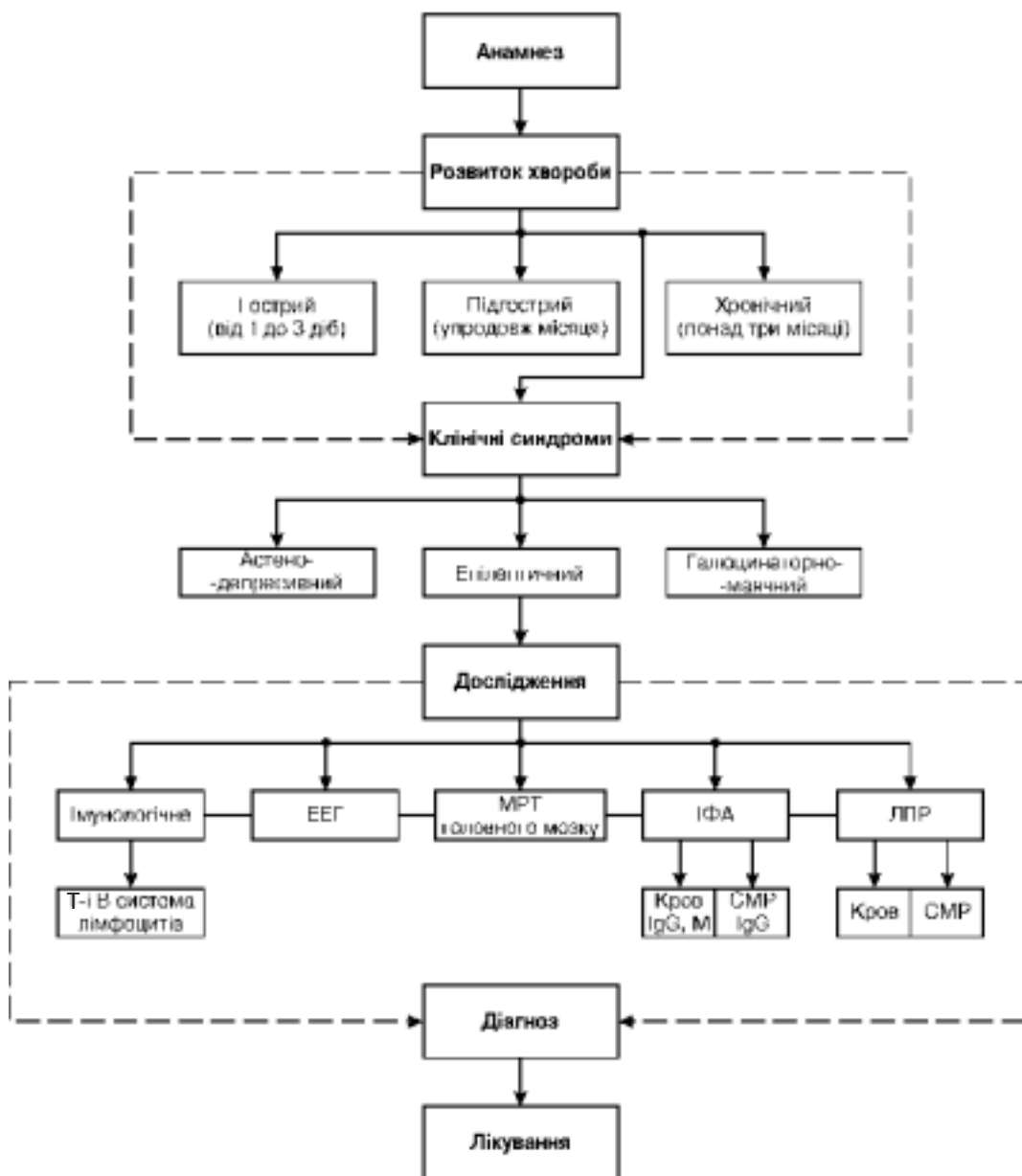
Разом з тим, на практиці метод ІФА виявився малоінформативним при хронічних (латентних)

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

герпесвірусних інфекціях, що знецінило саме поняття «діагностичний титр антитіл». Наявність у сироватці крові специфічних противірусних IgG свідчить лише про факт інфікування та антитільну імунну відповідь, але ні в якому разі, навіть при дуже високих титрах антитіл, не є свідченням активації вірусної інфекції. Призначення «під результати» або «про всяк випадок» противірусного лікування за «повною програмою», зокрема в латентну фазу герпетичної інфекції, коли збудник не чутливий до пуринових нуклеозидів, нічого, крім шко-

ди, не приносить. Зокрема, такі дії сприяють формуванню фармакорезистентних штамів вірусу, супроводжуються побічним впливом препаратів, лягають тяжким матеріальним тягарем на пацієнта й мають далекосяжні медико-психологічні наслідки.

Арбітражним тестом у підтвердженні активності герпесвірусної інфекції є метод ПЛР. Встановлення ДНК-вірусних патогенів дозволяє чітко розмежувати реплікативні (активні) та хронічні (латентні) форми інфекційного процесу [10]. Найбільшу



Мал. 2. Блок-схема постановки діагнозу герпетичного енцефаліту.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цінність становлять позитивні результати ДНК-тестування на герпетичну інфекцію у спинномозковій рідині. У зіставленні з клінічними даними це свідчить про реплікативну активність вірусної інфекції інтратекально та розвиток нейроінфекційного процесу, що потребує комплексного призначення етіопатогенетичного лікування.

Наведені міркування сфокусовані у блок-схемі постановки діагнозу герпетичного енцефаліту, яка дає загальну уяву про послідовність діагностичних кроків і повноту обстеження хворого з підозрою на нейроінфекційний процес. Разом з тим, під час виконання роботи виникла необхідність встановити діагностичну цінність окремих показників при розпізнаванні захворювання, які представлені в таблиці 1. В ній наведена лише частина найбільш доказових діагностичних критеріїв, яких насправді існує значно більше.

У таблиці 1 показано, що діагноз герпесвірусного енцефаліту є очевидним у випадках наявності трьох основних компонентів: клінічної симптоматики, характерних змін на МРТ сканах та активності вірусної інфекції, встановленої методом ПЛР у лікворі. Наявність IgG в крові та СМР і позитивна ПЛР є показником реактивації латентної герпес-вірусної інфекції з ураженням ЦНС. Діагноз енцефаліту підтверджується також і у випадках реєстрації IgG в лікворі у розведенні понад 1:10, якщо вони корелюють з відповідними клінічними та МРТ даними. Разом з тим, позитивна ПЛР за відсутності IgG у крові та лікворі є свідченням первинного інфікування вірусом герпесу та, за наявності позитивних клінічних і МРТ даних, підтверджують діагноз енцефаліту. При наборі критеріїв, які вкладаються у вірогідний діагноз енцефаліту, питання про необхідність етіотропного лікування вирішується на користь його при-

значення. У ситуації, коли ймовірність енцефаліту є доволі висока, очікувальна тактика може мати для хворого згубні наслідки. Разом з тим, діагноз енцефаліту сумнівний за відсутності клінічної симптоматики або характерних змін при МРТ дослідженні головного мозку, якщо одночасно відзначаються негативні результати щодо активності герпесвірусної інфекції у СМР. Зрозуміло, що протівірусне лікування таким хворим не показано. Цікаво відзначити, що присутність у крові IgG у будь-яких розведеннях не має самостійного діагностичного значення, так само, як і відсутність специфічних антитіл не є стовідсотковим запереченням ймовірного герпетичного енцефаліту, що, як уже відзначалось, буває при первинному інфікуванні.

Щоб не обтяжувати показниками таблицю 1, у рубриці ІФА свідомо не включені як діагностичний критерій IgM, який, безумовно, необхідно враховувати в комплексі з іншими показниками. Справа в тому, що при первинному інфікуванні організму вірусами герпесу напрацювання імунною системою імуноглобулінів класу G та M відбувається у різні терміни. Так, якщо IgM з'являються у крові на 4-й день після інфікування і циркулюють у кров'яному руслі лише 30-45 діб, то IgG реєструються з 14-ї доби і зберігаються упродовж всього життя людини. У випадку реактивації латентної герпес-вірусної інфекції методом ІФА спочатку відзначаються IgG, тоді як IgM ще відсутні. Таким чином, через різні терміни напрацювання та зберігання IgG та IgM внаслідок первинного інфікування чи реактивації латентної герпесвірусної інфекції встановлена пряма залежність між їхньою появою у біологічних середовищах, а також активністю вірусного процесу. Такі взаємини між результатами ІФА та ПЛР ускладнюють оцінку

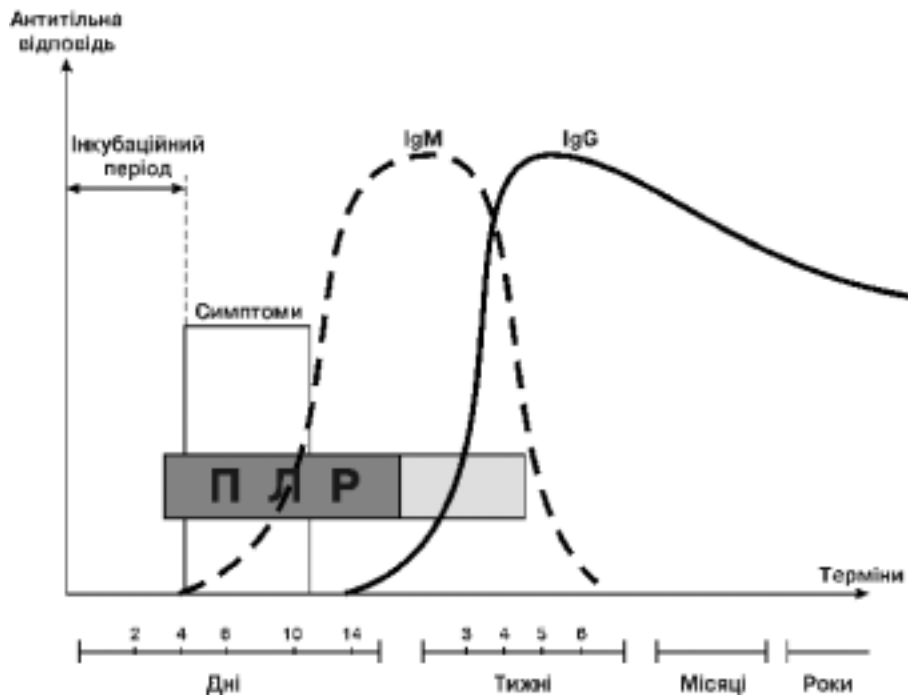
Таблиця 1

Діагностичні критерії постановки діагнозу герпетичного енцефаліту

Діагноз	Неврологічні синдроми	Зміни при МРТ дослідженні	ІФА		ПЛР	
			IgG у крові	IgG у лікворі	Кров	Ліквор
Достовірний	+	+	+	<1:10	-	+
Достовірний	+	+	+	>1:10	+	-
Достовірний	+	+	-	-	+	+
Вірогідний	+	+	+	>1:10	-	-
Вірогідний	+	+	-	-	+	-
Сумнівний	+	-	+	<1:10	-	-
Сумнівний	-	+	+	<1:10	-	-

Примітки: + – ознака є, – – немає.





Мал. 3. Динаміка антитільної відповіді та вірусної активності в процесі розвитку герпетичної інфекції.

одержаних результатів, які у кожному конкретному випадку, підозрюючи герпесвірусне ураження ЦНС, необхідно зіставляти з клінічними та МРТ даними. Схематично описані взаємини відображені на малюнку 3.

Проведені дослідження дозволили висвітлити деякі важливі моменти в процесі розпізнавання та підтвердження герпесвірусної етіології енцефаліту, що маніфестує психопатологічними розладами чи епілептичними нападами. У таких випадках на перший план виступають оперативність дій, чітка послідовність і повнота обстежень, коректна оцінка одержаних результатів, обґрунтоване і, натомість, своєчасне призначення етіопатогенетичного лікування.

### Висновки

1. Клінічні прояви герпетичного енцефаліту часто розпочинаються психопатологічними порушеннями або епілептичними нападами, які нерідко виникають в осіб молодого віку, мають схильність до прогресування та практично не реагують на призначені нейролептичні або протисудомні засоби. Таким хворим необхідне проведення комплексного інструментального та лабораторного обстеження, яке включає здійснення МРТ дослідження головного мозку, ЕЕГ, а також ІФА та ПЛР щодо герпесвірусної інфекції в крові та СМР.

2. Арбітражним тестом у підтвердженні активності герпесвірусної інфекції є метод ПЛР, який дозволяє чітко розмежувати реплікативні (активні) та хронічні (латентні) форми інфекційного процесу. Внаслідок різних термінів появи та циркуляції імуноглобулінів класу G та M при первинному інфікуванні чи реактивації латентної герпесвірусної інфекції, є пряма залежність між їхньою реєстрацією в крові та СМР, а також активністю вірусного процесу, що ускладнює оцінку одержаних результатів.

3. Діагноз герпесвірусного енцефаліту очевидний у випадках наявності трьох основних компонентів: клінічної симптоматики, характерних змін на МРТ сканах та активності вірусної інфекції, встановленої методом ПЛР у СМР.

### Література

1. Протас І.І. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия): Руководство для врачей. – Минск: ООО (Мед.), 2000. – 176 с.
2. Пономарева Е.Н., Хмара Н.Е., Недзьведь М.К. Клинические особенности прогрессирующей фокальной эпилепсии герпетической этиологии // Врач. дело. – 2000. – № 5. – С. 106-110.
3. Ярош О.О. Особливості діагностики та лікування герпетичного енцефаліту з епілептичним синдромом // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 1. – С. 13-17.
4. Cingue P., Cleator G.M., Weber T. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1996. – V. 81, N. 4. – P. 339-345.

5. Барштейн Ю.А., Кононенко В.В., Ярош О.О. та ін. Значення гістогематичних бар'єрів та імунної системи в інфекційному процесі та вплив на них негативних факторів довкілля // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 2 – С. 47-50.

6. Барштейн Ю.А., Кононенко В.В. Порушення функції та структури ГЕБ як патогенетичний фактор розвитку герпетичної інфекції головного мозку // Там само. – 1999. – № 1. – С. 37-42.

7. Ярош О.О. Особливості клінічного перебігу герпетичного енцефаліту в Україні // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27.04.2001, Харків). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 169-171.

8. Бендат Дж., Пирсол А. Измерение и анализ случайных процессов. – М.; Мир, 1974. – 464 с.

9. Кононенко В.В., Робак О.П., Рогожин В.О., Главацький О.Я. Магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія головного мозку при герпесвірусних енцефалітах // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 3. – С. 9-15.

10. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. – Киев: Изд-во «АртЭк», 2002. – 191 с.

## CONTEMPORARY ASPECTS OF CLINICAL MANIFESTATION AND DIAGNOSTIC CRITERIA OF HERPETIC ENCEPHALITIS

O.O. Yarosh

**SUMMARY.** 32 patients with herpetic encephalitis have been researched. Early clinical signs of the disease have been described, dynamics of the changes of antibody response and virus activity in the process of development of herpetic infection has been studied, diagnostical criteria have been defined and block-scheme for diagnosing of herpetic encephalitis has been elaborated.

**Key words:** herpetic encephalitis, clinical signs, diagnostics.

© Скородумова Н.П., Агаркова Л.Д., 2007  
УДК 616.995.1(477.62)

Н.П. Скородумова, Л.Д. Агаркова

## ДИРОФІЛЯРІОЗ ДОНЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ – ВЖЕНЕ ЕКЗОТИКА

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

... легше буває поставити хворого на ноги, ніж поставити діагноз  
Тадеуш Гіцгер

Вивчено 43 карти епідеміологічного обстеження пацієнтів, хворих на дирофіляріоз. У всіх хворих оперативним шляхом видалені *Dirofilaria repens*, які локалізувалися під шкірою в ділянці тулуба, кінцівок, в органах зору, сальнику і калитці. Пізня діагностика дирофіляріозу, обумовлена відсутністю характерної симптоматики на ранніх стадіях хвороби і тривалістю її перебігу, диктує необхідність більш широкого ознайомлення лікарів різної спеціалізації з цією патологією.

**Ключові слова:** дирофіляріоз, діагностика.

Серед гельмінтозів, які реєструються в Україні, дирофіляріоз не займає лідируюче місце. Вперше підшкірний дирофіляріоз у людини описаний в Італії в 1867 р., а в Росії – в 1915 р. До середини минулого століття було зареєстровано лише декілька десятків випадків інфікування людини *Dirofilaria repens*. Проте, за останні 50 років число таких захворювань різко зросло, у тому числі в Україні. Цьому сприяють і природні катаклізми, а саме потепління. Адже цей гельмінт реєструється,