

## **ТРУДНОСТИ И ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ**

**ТАТЬЯНА ВСЕВОЛОДОВНА МАТВЕЕВА**, докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. (843) 237-93-23

**ЭДУАРД ЗАКИРЗЯНОВИЧ ЯКУПОВ**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. (843) 272-03-40, e-mail: ed\_yakupov@mail.ru

**ИРИНА ФАРИТОВНА ХАФИЗОВА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. (843) 237-93-23, e-mail: sclerdissem@mail.ru

**АЛЬБИНА РАИСОВНА ХАКИМОВА**, врач-невролог Научно-исследовательского центра по рассеянному склерозу ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. (843) 237-93-23, e-mail: dralbina@mail.ru

**РЕГИНА ФАНУДАРОВНА МУЛЛАЯНОВА**, врач-невролог Научно-исследовательского центра по рассеянному склерозу ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. (843) 237-93-23, e-mail: murefa@mail.ru

**ЛЕЙСАН АЛЬМЕРОВНА ХАЛИТОВА**, врач-невролог неврологического отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» Минздрава РТ, Казань, Россия

**Реферат.** Источником диагностических ошибок при герпесвирусной инфекции, протекающей с поражением нервной системы, является ее редкость. Имеет значение также недостаточная информированность врачей о клинических формах и вариантах течения герпесвирусной нейроинфекции, методах диагностики, отсроченность или отсутствие нейровизуализационных изменений. В статье проводится анализ трудностей и ошибок, с которыми приходилось сталкиваться при подходе к диагнозу герпесвирусной инфекции.

**Ключевые слова:** герпесвирусная нейроинфекция.

## **DIFFICULTIES AND MISTAKES OF DIAGNOSING IN HERPETIC NEUROINFECTION**

**TATYANA V. MATVEEVA, EDUARD Z. YAKUPOV, IRINA F. KHAFIZOVA, ALBINA R. KHAKIMOVA, REGINA F. MULLAYANOVA, LEYSAN A. KHALITOVA**

**Abstract.** Cause of diagnostic mistakes in herpes virus infection with affection of the nervous system, is its rarity, lack of awareness of physicians about the clinical forms and variants of the herpes virus neuroinfections, methods of diagnosis, delayed or absence of neuroimaging changes. The article analyzes the difficulties and mistakes encountered during the approach to the diagnosis of herpes virus infections.

**Key words:** herpesvirus neuroinfection.

Наиболее частыми возбудителями герпесвирусной нейроинфекции служат вирусы простого герпеса I двух типов (ВПГ-1, ВПГ-2), варицелла-зостер вирус (В-3), Эпштейна—Барр вирус (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6), вирус хронической усталости (ВГЧ-7), вирус саркомы Капоши (ВГЧ-8). Возбудители герпесвирусных инфекций имеют свойства пожизненно персистировать в организме человека. В условиях вызванной ими глубокой иммуносупрессии они могут быть причинами локальных и генерализованных процессов, включающих различные варианты поражений нервной системы и внутренних органов (Коломиец А.Г. и др., 1990; Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В., 1999; Протас И.И., 2000; Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л., 2005). Как показал наш опыт, источником диагностических ошибок при герпесвирусной инфекции, протекающей с поражением

нервной системы, является ее достаточно большая редкость. Имеет значение также недостаточная информированность врачей о клинических формах и вариантах течения герпесвирусной нейроинфекции, методах диагностики, отсроченность или отсутствие нейровизуализационных изменений. К сожалению, к одной из причин несвоевременной постановки диагноза следует отнести недостаточное внимание врачей к сбору анамнеза, недооценка составляющих его сведений, поступление больного в коматозном состоянии, невнимательный осмотр или неверная трактовка обнаруженной симптоматики.

Ниже мы остановимся на анализе трудностей и ошибок, с которыми нам приходилось сталкиваться при подходе к диагнозу герпесвирусной инфекции. Среди ошибочных диагнозов наиболее характерными были диагнозы: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и рассеянный склероз, лейкоэнцефалит.

У ряда больных с кожными проявлениями опоясывающего лишая, не учитывалась вероятность вовлечения в процесс нервной системы.

Острый герпетический энцефалит с типичной четко очерченной клинической картиной заболевания, как правило, не требует проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями нервной системы (Протас И.И., 2000). Однако диагноз ОНМК был выставлен при поступлении двум нашим пациентам. В обоих случаях причиной ошибок было отсутствие анамнеза и указание родственников на остроту развития процесса. Не обнаруживались также инфекционные проявления, которые могли бы насторожить врача, изменения на МРТ. У первого и второго больного ведущей была симптоматика, свидетельствующая о поражении структур задней черепной ямки, что, наряду с приведенными данными, позволяло предполагать ОНМК в вертебробазиллярной системе. Первый больной погиб через несколько часов после поступления, и диагноз острого герпетического энцефалита был выставлен посмертно. У второй больной лишь на вторые сутки пребывания в стационаре удалось выяснить, что пациентка чувствовала себя нездоровой в течение недели и в этот период у нее регистрировались неправоности поведения, периодические подъемы температуры до субфебрильных цифр. В последующем развилась типичная клиника ОГЭ. Какие были допущены ошибки в данном случае, можно ли было у больной предположить нейроинфекцию? Основная ошибка — это то, что при поступлении не были опрошены родственники, не были в достаточной степени оценены психические отклонения. Сознание больной было сохранным, она выполняла элементарные необходимые для самообслуживания действия, но контакт с ней был практически невозможен. Она при отсутствии общемозговой симптоматики не могла изложить жалоб, ответить на вопросы, не ориентировалась в окружающей обстановке и времени. Вместе с тем неврологическая симптоматика была представлена неуверительной атаксией при выполнении координационных проб. Перечисленное соответствовало энцефалитическому синдрому, который был недооценен.

У пациентки с подтвержденным лабораторными исследованиями диагнозом «острый герпетический менингоэнцефалит» острое развитие левосторонней пирамидной симптоматики привело к диагностике ОНМК. Не был учтен анамнез — больной «разболелся» в течение недели, изменилось его поведение, имело место повышение температуры, периодически до фебрильных цифр. При поступлении менингеальный синдром был полным — была выражена ригидность затылочных мышц; лицо и верхние отделы грудной клетки были гиперемированы, температура — 38°C. Присутствовал энцефалитический синдром, который выражался в отсутствии речевого контакта: больной произносил отдельные бессмысленные слова; имело место психомоторное возбуждение. Острому нарушению мозгового кровообращения не соответствовала не только характеристика менингеального синдрома, но и характеристика остро развившегося неврологического дефицита, который был представлен лишь легким центральным парезом без двигательных нарушений и не соответствовал общему тяжелому состоянию больного.

ОНМК выставляется больным офтальмическим герпесом с отсроченной контралатеральной гемиплегией, возбудителем которого является ВВЗ. Патоморфоло-

гической находкой у данного рода больных является сочетание инфаркта в мозге и некротизирующего грануломатозного ангиита мозговых и менингеальных артерий. Предположить заболевание позволяет наличие у пациента рецидивирующего офтальмического герпеса, острое развитие фациобрехиального синдрома (наиболее часто поражаются ветви средней мозговой артерии) спустя неделю и более после очередного обострения офтальмогерпеса, цитоз в СМЖ и увеличенное содержание белка. В нашей практике наблюдались двое больных в возрасте 22 и 65 лет. Первый страдал часто обостряющимся офтальмическим герпесом, второй — ганглионитом гассерова узла. И первому и второму пациентам выставлялся диагноз ОНМК и драматический эффект имела терапия виролексом (зовираксом).

Значительную трудность для диагностики представляет собой так называемый «нерезко выраженный герпетический энцефалит с очаговой микросимптоматикой и благоприятным течением». Больные с данной формой герпетического энцефалита или просматриваются, или им выставляется диагноз «рассеянный склероз». Основанием для постановки данного диагноза служит рассеянная органическая симптоматика, имитирующая многоочаговое поражение нервной системы. Предположить у пациента нейроинфекцию позволяет нередкий дебют заболевания с невралгии лицевого нерва, выраженная цереброастения (больные предпочитают находится в постели); наличие менингеального синдрома. На МРТ обнаруживаются мелкие, чаще единичные очажки округлой формы в разных отделах головного мозга.

Вовлечение в процесс структур спинного мозга мы наблюдали у пациентки с опоясывающим лишаем, обширными высыпаниями, охватившими переднезаднюю поверхность грудной клетки от Th4 до Th12 слева. Больной выставлялся диагноз «опоясывающий лишай с обширными высыпаниями». Однако при неврологическом осмотре у нее выявлялся сегментарный участок выпадения чувствительности в паравертебральной области 5×10 см на уровне Th6 до Th10 справа, повышение коленных и ахилловых рефлексов, что послужило поводом для предположения герпетического миелита, на МРТ спинного мозга обнаружено два очага в среднегрудном отделе спинного мозга.

Хроническая герпетическая инфекция (ХГИ) при жизни диагностируются чрезвычайно редко (Завалишин И.А. и др., 2011). Больным ХГИ наиболее часто выставляются диагнозы болезнь Альцгеймера, старческое слабоумие, болезнь Крейтцфельда—Якоба, лейкоэнцефалит и подобное. Клинические варианты ХГИ отличаются многообразием (Протас И.И., 2000). Ведущим в клинике хронического герпетического энцефалита (ХГЭ) считается прогрессирующая деменция, проявляющаяся в амнестическом и психотическом вариантах слабоумия. Продуктивных психопатологических расстройств не наблюдается. К перечисленному присоединяются отклонения со стороны высших мозговых функций, признаки локального неврологического дефицита. Летальный исход наступает спустя 2—3 года от начала заболевания. Одним из ведущих симптомов ХГЭ является длительная (до нескольких месяцев) упорная лихорадка с подъемами температуры до субфебрильных и реже фебрильных (38—38,5°) цифр на начальных этапах болезни. Она, как правило, предшествует неврологическим проявлениям. Последнее, а

также обнаруживаемый у ряда больных менингеальный синдром могут служить доказательствами инфекционного процесса. Данные МРТ, ликворологического исследования не показательны. Редко МРТ-картина больных ХГИ напоминает лейкоэнцефалит. Решающим в диагностике может быть исследование биоптатов мозга. При хроническом ГМЭ (Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л., 2005) описаны периваскулярные мононуклеарные инфильтраты в коре и белом веществе головного мозга, склероз мягкой мозговой оболочки с лимфоидно-гистиоцитарно-плазмоклеточной инфильтрацией, отложения солей кальция в стенках сосудов, склероз Вирхова—Робеновских пространств. В коре регистрируются сморщенные и гиперхромные нейроны, очаги выпадения нейронов, глиофиброз, микроглиальные узелки, нейрофагия, пролиферация эндотелия. При обострении ХГЭ появляются разных размеров некротические участки, в ядрах нейронов и глиальных клетках — тельца Каудри.

Мы наблюдали одного больного ХГЭ, диагноз которому при жизни не был поставлен. Он был выставлен только после гистологической находки — обнаружения телец Каудри. Ошибка в данном случае крылась в редкости данной патологии, необычной для невролога клинической картины заболевания — преобладания прогрессирующих психических нарушений (больной был пожилым, и его состояние расценивалось как состояние пациента с сенильной деменцией).

У другой нашей больной ХГИ и с клинической картиной энцефаломиеелорадикулополиневропатии энцефалитический синдром был представлен выраженными когнитивно-мнестическими нарушениями; миелитический — смешанным парапарезом (центральный и периферическим); радикулярный — корешковыми болями в грудном и поясничном отделах, синдром поражения периферических нервов — двусторонней невропатией зрительных нервов, аксональным и демиелинизирующим поражением периферических нервов нижних конечностей. Больная наблюдалась и обследовалась в разных лечебных учреждениях города. Выставлялись диагнозы ОРЭМ, оптикомиелит, рассеянный склероз. Диагноз ХГИ был вероятен в связи с тем, что больная страдала на протяжении многих лет хроническим генитальным герпесом с частыми обострениями. Дебют заболевания у нее пришелся на очередное обострение, в период обострения было длительное повышение температуры, заболевание имело прогрессивное течение с обострениями, которые также ассоциировались с обострениями генитального герпеса, имело место вовлечение в процесс внутренних органов (печени), что характерно для ХГИ, неоднократно фиксировались повышенные значения IgG. Мы не утверждаем правильность поставленного нами диагноза ХГИ (высокое содержание IgG не показатель текущей инфекции), однако этим примером мы бы хотели подчеркнуть и трудность постановки диагноза ХГИ, и необходимость учета очень многих данных при его постановке.

В данной статье мы не останавливались на инструментальной и лабораторной диагностике герпесвирусных инфекций, но обратили внимание на трудности их диагностики и на причинах наиболее частых ошибок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский, И.Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение / И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А.А. Каспарков, В.Н. Гребенюк. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.

2. Дифференциальная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / под ред. Г.А. Акимова, М.М. Одинака.
3. Исаков, В.А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: руководство для врачей / В.А. Исаков, В.В. Борисова, Д.В. Исаков. — СПб.: Лань, 1999. — 192 с.
4. Коломиец, А.Г. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека / А.Г. Коломиец, Ю.К. Малевич, Н.Д. Коломиец [и др.]. — М.: Наука и техника, 1986. — 262 с.
5. Коломиец, А.Г. Диагностика и принципы терапии герпетических поражений центральной нервной системы: метод. рекомендации / А.Г. Коломиец, И.И. Протас, М.К. Недьведь [и др.]. — Минск, 1990. — 37 с.
6. Лобзин, Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. — СПб., 2001. — 128 с.
7. Львов Н.Д. Разработка лечебных противовирусных препаратов и диагностических тест-систем: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.Д. Львов. — М., 1992. — 72 с.
8. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройт. — М.: Логосфера, 2007. — 568 с.
9. Протас, И.И. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия): руководство для врачей / И.И. Протас. — Минск, 2000. — 176 с.
10. Протас, И.И. Варианты герпетических энцефаломиеелитов / И.И. Протас, А.Г. Коломиец, С.А. Гузов [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1988. — № 2 — С.33—37.
11. Протас, И.И. Клинический полиморфизм герпетических поражений ЦНС / И.И. Протас, А.Г. Коломиец, Е.Н. Пономарева [и др.] // Клиническая медицина. — 1989. — № 2 — С.33—37.
12. Уманский, К.Г. Острые некротические энцефалиты у взрослых / К.Г. Уманский, Ю.П. Рудометов, Е.П. Деконенко [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1983. — № 5 — С.696—702.
13. Хронические нейроинфекции / под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 560 с.
14. Цинзерлинг, В.А. Поражение нервной системы при герпесе / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина // Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей многопрофильных стационаров. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — С.237—271.
15. Booss, J. Viral encephalitis (pathology, diagnosis and management) / J. Booss, M. Ezini. — London, 1986. — 365 p.
16. Koskiniemi, V.L. Herpes encephalitis is a disease of middle and elderly people: polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus in the CSF of 516 patients with encephalitis / V.L. Koskiniemi, H. Piiparinen, L. Mannonen [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1996. — Vol. 60. — P.174—178.
17. Lachhuber, C. Necrotizing herpes simplex encephalitis as the cause of progressive dementia syndrome / C. Lachhuber, F. Zebehuber, K. Jellinger [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1995. — Vol. 120. — P.1272—1282.

## REFERENCES

1. Barinskii, I.F. Herpes: etiologiya, diagnostika, lechenie / I.F. Barinskii, A.K. Shubladze, A.A. Kasparkov, V.N. Grebenok. — M.: Medicina, 1986. — 272 s.
2. Differentsial'naya diagnostika nervnykh boleznei: rukovodstvo dlya vrachei / pod red. G.A. Akimova, M.M. Odinaaka.
3. Isakov, V.A. Herpes: patogenezi i laboratornaya diagnostika: rukovodstvo dlya vrachei / V.A. Isakov, V.V. Borisova, D.V. Isakov. — SPb.: Lan', 1999. — 192 s.
4. Kolomic, A.G. Virus prostogo herpesa i ego rol' v patologii cheloveka / A.G. Kolomic, YU.K. Malevich, N.D. Kolomic [i dr.]. — M.: Nauka i tehnika, 1986. — 262 s.
5. Kolomic, A.G. Diagnostika i principy terapii herpeticheskikh porazhenii central'noi nervnoi sistemy: metod. rekomendacii / A.G. Kolomic, I.I. Protas, M.K. Ned'ved' [i dr.]. — Minsk, 1990. — 37 s.

6. Lobzin, Yu.V. Meningity i encefaloty / Yu.V. Lobzin, V.V. Pilipenko, Yu.N. Gromyko. — SPb., 2001. — 128 s.
7. L'vov N.D. Razrabotka lechebnyh protivogerpetcheskikh preparatov i diagnosticheskikh test-sistem: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / N.D. L'vov. — M., 1992. — 72 s.
8. Meil, D. Immunologiya / D. Meil, Dzh. Brostoff, D.B. Rot, A. Roitt. — M.: Logosfera, 2007. — 568 s.
9. Protas, I.I. Gerpetcheskii encefalit (klinika, patogenez, terapiya): rukovodstvo dlya vrachei / I.I. Protas. — Minsk, 2000. — 176 s.
10. Protas, I.I. Varianty gerpetcheskikh encefalomyelitov / I.I. Protas, A.G. Kolomec, S.A. Guzov [i dr.] // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. — 1988. — № 2 — S.33—37.
11. Protas, I.I. Klinicheskii polimorfizm gerpetcheskikh porazhenii CNS / I.I. Protas, A.G. Kolomec, E.N. Ponomareva [i dr.] // Klinicheskaya medicina. — 1989. — № 2 — S.33—37.
12. Umanskii, K.G. Ostrye nekroticheskie encefaloty u vzroslykh / K.G. Umanskii, YU.P. Rudometov, E.P. Dekonenko [i dr.] // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. — 1983. — № 5 — S.696—702.
13. Hronicheskie neuroinfekcii / pod red. I.A. Zavalishina, N.N. Spirina, A.N. Boiko. — M.: GEOTAR-Media, 2011. — 560 s.
14. Cinzerling, V.A. Porazhenie nervnoi sistemy pri gerpese / V.A. Cinzerling, M.L. Chuhlovina // Infekcionnye porazheniya nervnoi sistemy: voprosy etiologii, patogenez i diagnostiki: rukovodstvo dlya vrachei mnogoprofil'nykh stacionarov. — SPb.: ELBI-SPb, 2005. — S.237—271.
15. Booss, I. Viral encephalitis (pathology, diagnosis and management) / I. Booss, M. Ezini. — London, 1986. — 365 p.
16. Koskiniemi, V.L. Herpes encephalitis is a disease of middle and elderly people: polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus in the CSF of 516 patients with encephalitis / V.L. Koskiniemi, H. Piiparinen, L. Mannonen [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 1996. — Vol. 60. — P.174—178.
17. Lachhuber, C. Necrotizing herpes simplex encephalitis as the cause of progressive dementia syndrome / C. Lachhuber, F. Zebehuber, K. Jellinger [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1995. — Vol. 120. — P.1272—1282.