

УДК 616. 831 – 002

ЭНЦЕФАЛИТ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД

Хожиматова Малика Шухратовна,

Насирдинова Наргиса Аскарровна

Андижанский медицинский институт Кафедра неврологии

Резюме: Острый вирусный энцефалит (ОВЭ) характеризуется тяжестью течения, высоким уровнем летальности и большой частотой неврологических осложнений инвалидизирующего характера. Нами было обследовано 58 больных от 18-70 лет с проявлениями вирусного энцефалита. Была изучена этиология, тяжесть течения и исход заболевания. Наличие осложнений, носящих упорный характер. Также был определён уровень цитокинов, С-реактивного белка и выявлены корреляционные связи между ними. Проведено нейровизуализационное обследование в динамике заболевания с целью определения локализации структурных изменений в головном мозге и возможности предупреждения развития тяжёлых осложнений церебральной комы и летальности.

Ключевые слова: Энцефалит, вирус, цитокины, интерлейкины, нейровизуализация.

Abstract: Acute viral encephalitis (AVE) is characterized by severity, high mortality and a high incidence of neurological complications of a disabling nature. We examined 58 patients aged 18-70 years with manifestations of viral encephalitis. The etiology, severity and outcome of the disease were studied. The presence of persistent complications. The level of cytokines and C-reactive protein was also determined and correlations between them were identified. A neuroimaging examination was carried out in the dynamics of the disease in order to determine the localization of structural changes in the brain and the possibility of preventing the development of severe complications of cerebral coma and mortality.

Key words: Encephalitis, virus, cytokines, interleukins, neuroimaging.

Актуальность: Под термином энцефалит подразумевают поражение вещества головного мозга воспалительного характера. Он характеризуется изменением психического статуса в сочетании с острой лихорадкой, судорогами, неврологическим дефицитом, плеоцитозом в спинномозговой жидкости (СМЖ), нейровизуальными и электроэнцефалографическими аномалиями (М.С.Марчук 2019 г). Наиболее частая форма тяжелого энцефалита в мире (2-4 случая на 1 млн населения в год) регистрируется во всех возрастных группах, независимо от половой принадлежности. Однако наиболее часто развивается у лиц в возрасте от 6 месяцев до 20 лет и у лиц старше 50 лет (~ ½ всех случаев), летальность до внедрения ацикловира – 70%, сегодня – 14-28%, в 9-13% случаев после перенесенного заболевания - стойкий неврологический дефицит (James S et al/ 2009).

Современные иммунологические методы исследования цитокинов, определение ДНК вируса в крови и ликворе позволили своевременно поставить диагноз и назначить адекватное лечение. Однако вопросы прогнозирования исходов заболевания с учетом иммунологического фона и выбор адекватного лечения всё ещё остаётся дискуссионным.

В связи с этим перед нами была поставлена цель: изучить иммунологические изменения при энцефалитах вирусной этиологии и разработать алгоритм диагностики и ведения больных с данной патологией.

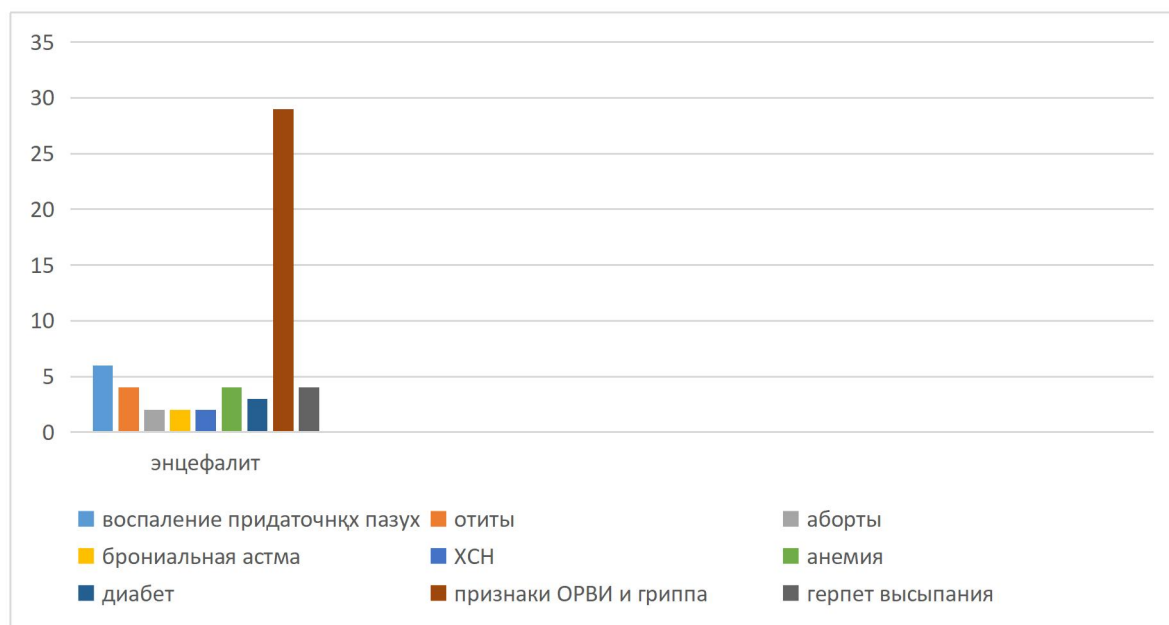
Материалы и методы: нами были исследованы 58 больных с диагнозом острый вирусный энцефалит за период от 2015-2020 год.

Больные были обследованы в остром периоде и наблюдались в катамнезе. Всем больным проводилось стандартное клиническое и неврологическое обследование. По показаниям проводилось инструментальное обследование, включая нейровизуализационное исследование - компьютерная томография (КТ) и магнитнорезонансная томография (МРТ) нервной системы. Также были проведены иммунологические исследования, включавшие определение цитокинов.

Результаты и обсуждение: Опрос больных и их родственников для уточнения анамнестических данных с целью выявления заболеваний, предшествовавших воспалительному процессу, показал, что у большинства больных энцефалитом перед развитием клинических проявлений возникали признаки ОРВИ и гриппа (23,3%). Это еще раз указывает на вирусную этиологию заболеваний, развившихся у обследованных больных. Кроме того, у ряда больных часто появлялись герпетические высыпания, анемия средней и тяжелой степеней и воспалительные заболевания ЛОР органов, в виде отитов, синуситов (диаграмма №1).

Диаграмма 1

Анамнестические данные обследованных больных



яется определение возбудителя воспалительного процесса. Для этого на сегодняшний день существуют различные иммунологические методы диагностики. Серологический метод позволяет определить этиологию энцефалита лишь ретроспективно. Более информативным является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР): чувствительность метода составляет 96%, специфичность – 99%, однако стоит учитывать возможность получения ложноотрицательного результата в течение 3 дней с момента инфицирования и после 10–14-го дня болезни. С этой целью в нашей работе использование иммунологических методов позволило установить этиологию острых воспалительных процессов: у 10 (17,2%) больных был диагностирован герпетический воспалительный процесс, у 37 (63,8%) – острые респираторные инфекции, у 3 (5,2%) цитомегаловирусная инфекция и у 8 (13,8%) больных этиология воспалительного процесса осталась неуточненной (таблица №1).

Таблица 1

Этиологический фактор, выявленный при иммунологическом исследовании

Нозология	ЦМВ	ОРВИ	Вирус герпеса	Неуточненный возбудитель
Энцефалит	3 (5,2%)	37 (63,8%)	10 (17,2%)	8 (13,8%)

У больных энцефалитом у 76% обследованных появление энцефалитической симптоматики приходилось на первые 10 дней с момента начала заболевания, у 22 (88%) больных при этом развивалась кома в течении первой недели. 56% больных поступило в клинику на 3-7 сутки (в основном на 5-6 сутки), остальные больные поступали на 8-14 сутки от начала заболевания: 41 больных (33,1%) поступало сразу в реанимационное отделение в крайне тяжелом состоянии, в неврологическом статусе у 48 больных (38,4%) отмечалась кома 1-3 степени по шкале Глазго. На 2-3 сутки пребывания в стационаре еще у 8% больных возникал судорожный статус, предшествовавший коматозному состоянию.

Для более объективного определения уровня коматозного состояния во всех трёх группах проводилась оценка сознания по шкале комы Глазго. Согласно проведённому тестированию в группе с энцефалитом у 44,8% обследованных сознание было сохранным и соответствовало 15 баллам. Сопорозное состояние и умеренная кома по шкале Глазго составляет 8-10 баллов и 6-7 баллов соответственно. Указанные изменения уровня сознания были определены у 20,7% и 17,2 % обследованных соответственно. Терминальная кома была определена у 8 больных, что составило 13,8%.

Клинико - неврологическое исследование показало, что исследуемой группе имели признаки органического поражения головного мозга с рядом неврологической симптоматики в виде бульбарных нарушений (58,6%), пирамидных нарушений (74,1%) (таблица №2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных неврологических симптомов

№	Неврологические симптомы	Энцефалит
1	Бульбарные нарушения	34 (58,6%)
2	Судорожный синдром	23 (39,7%)
3	Поражение черепных нервов	17 (39,3%)
4	Пирамидные нарушения	43 (74,1%)
5	Сенсорные нарушения	38 (65,5%)
6	Нарушения ВНД	2 (3,4%)

Нарушения движения чаще наблюдались в виде гемипарезов (58,6%), а также монопарезов (15,5%) (диаграмма №2).

Диаграмма 2



Координаторные нарушения были связаны в 3,4% случаев с повреждением лобных долей и проявлялись лобной атаксией, а в 5,2% случаев с повреждением мозжечка и проявлялись мозжечковой атаксией.

Исследование цитокинов: IL -1 b - многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играющий ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Он одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов. Синтезируется и выделяется преимущественно макрофагами и моноцитами. В его продукции могут принимать участие лимфоциты, фибробласты. Референсные значения 0-11 пк/мл.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – провоспалительный цитокин, оказывающий влияние на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, обмен веществ. Он синтезируется активированными моноцитами/макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками при воспалении, травмах, гипоксии, бактериальных инфекциях. Биологическая роль ИЛ-6, в первую очередь, заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, созревание В-клеток, синтез С-реактивного белка в печени, усиление гемопоэза). Является маркером острых системных воспалений. Избыточная продукция интерлейкина-6 вызывает повреждение тканей вследствие аутоиммунной реакции.

Временная продукция интерлейкина-6 способствует защите организма от стрессорных факторов окружающей среды, таких как инфекции и травмы тканей. Когда источник стресса перестает действовать, продукция интерлейкина-6 прекращается специализированными регуляторными системами, что приводит к нормализации сывороточных уровней белков острой фазы. Нарушение регуляторных систем, которое сопровождается стойким производством интерлейкина-6, может приводить к развитию различных заболеваний. Референсные значения 0-7 пк/мл.

Фактор некроза опухоли (ФНО) относится к классу цитокинов – белков, которые вырабатываются различными клетками иммунной системы для регуляции комплекса межклеточных взаимодействий при иммунном ответе. Основные клетки, продуцирующие фактор некроза опухоли, это активированные моноциты и макрофаги. Также ФНО может выделяться гранулоцитами периферической крови, естественными киллерами и Т-лимфоцитами. Главными стимуляторами секреции фактора некроза опухоли являются вирусы, микроорганизмы и продукты их метаболизма (например, липополисахариды грамотрицательных бактерий). Референсные значения:

< 8,1 пг/мл (таблица №3).

Таблица 3

Показатели иммунологического исследования в исследуемых группах

№	Нозология	Число обследованных больных		ИЛ-1β	ИЛ-6	ФНО-альфа	ЦИК крупные	ЦИК мелкие
		Абс число	%					
1	Энцефалит	20	34,5	19,2±1,2	16,2±0,9	17,4±0,5	142±3,1	175,9±2,9
2	контроль	20	66,7	9,94 ± 1,78	3,42 ± 0,28	4,58 ± 0,81	8,58±1,34	14,22±1,51

Как видно по данной таблице в группе энцефалитом уровень всех цитокинов достоверно был выше уровня контрольной группы, также превышал референсные значения.

С-реактивный белок (СРБ, [англ.](#) C-reactive protein, CRP) - [белок плазмы крови](#), относящийся к группе белков острой фазы, концентрация которых повышается при [воспалении](#), играет защитную роль. С-реактивный белок используется в клинической диагностике наряду с [СОЭ](#) как индикатор воспаления. Средний показатель СРБ в нашем исследовании составил 43,2±0,7 мг/л.

Важное диагностическое значение имеет исследование спинномозговой жидкости (СМЖ), поэтому всем больным с подозрением на энцефалит необходимо проводить пункцию субарахноидальных пространств спинного мозга. Противопоказанием к проведению данного исследования является смещение срединных структур головного мозга по данным КТ/МРТ. При нашем исследовании у больных с энцефалитом реакция Панди в 43,1% случаях составила 2 креста, 31% 3 креста и 4 креста 10,3% случаях. Также был повышен уровень белка (средний показатель составил 2,6±0,4) и клеток (цитоз - 45,7±3,5). А 86,2% выявлен лимфоцитарный плеоцитоз, что говорит в пользу вирусной этиологии.

Метод нейровизуализации МРТ исследование было проведено 45 больным, на представленных рисунках видно, что при всех вышеперечисленных заболеваниях в головном мозге выявляются очаги поражения различной локализации и размеров. Все эти поражения вещества мозга проявляются различными неврологическими расстройствами и соответствуют расположению очагов. Поражение вещества головного мозга в одном полушарии составило 44,4%, несколько очагов в одной полушарии 33,3% и поражение обоих полушарий 22,2% случаев. Изучение исходов заболевания показало, что больные в 79,3% случаях выздоровели, но с осложнением, а летальный исход составил 17,2%.

Выводы: 1. Проведенные исследования показали, что вирусный энцефалит является самым грозным заболеванием, угрожающим жизни больных и приводящий к стойкому неврологическому дефекту.

2. Энцефалит чаще всего возникает на фоне вирусной инфекции, что определяется ПЦР исследованиями.

3. Как и другие воспалительные процессы энцефалит сопровождается иммунологическими изменениями – изменением уровня цитокинов – интерлейкина 1, 6 и фактора некроза опухоли.

4. Раннее определение уровня цитокинов позволит своевременно обосновать диагноз и начать целенаправленное лечение, которое позволит улучшить течение и прогноз болезни.

Литература

1. Венкатесан А., Тункель А.Р., Блох К.С. и др. Определения случаев, диагностические алгоритмы и приоритеты при энцефалите: консенсусное заявление международного консорциума по энцефалиту. Clin Infect Dis 2013; 57: 1114-1128.
2. Венкатесан А. Эпидемиология и исходы острого энцефалита. Кулл Опин Neurol 2015; 28: 277-282.
3. Марчук М.С. Вирусный энцефалит: современная тактика ведения пациента. 2019 г.
4. Мальмгаард Л. Индукция и регуляция IFN при вирусных инфекциях. J. Interferon Cytokine Res 2004; 24: 439-454. Misra UK, Kalita J, Phadke RV и др. Полезность различных последовательностей MPT в диагностике вирусного энцефалита. Acta Trop 2010; 116: 206-211.
5. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Причины энцефалита и различия в их клинических проявлениях в Англии: многоцентровое популяционное проспективное исследование. Lancet Infect Dis 2010; 10: 835-844.
6. Pääkkönen M., Kallio M. J., Kallio P. E., Peltola H. [C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and alkaline phosphatase in diagnosing bacteraemia in bone and joint infections.](#) (англ.) // Journal of paediatrics and child health. — 2013. — Vol. 49, no. 3. — P. 189—192.
7. Steiner I., Schmutzhard E., Sellner J. et al. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. Eur. J. Neurol. 2012; 19 (10): 1278–1291.
8. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. Управление энцефалитом: руководство по клинической практике Американского общества инфекционных болезней. Clin Infect Dis 2008; 47: 303-327.