

Труднощі у діагностиці неврологічних ускладнень VZV-інфекції: випадки з клінічної практики

Д.В. Мальцев, В.В. Климчук

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ

Резюме. Останніми роками збільшилася кількість повідомлень про неврологічні ускладнення інфекції, викликаной вірусом варіцелла зостер (*varicella-zoster virus* — VZV). До них належать постгерпетична невралгія, неврит зорового нерва, мієліт, оптикомієліт, васкуліт церебральних судин, гостра мозочкова атаксія, гостра запальна демієлінізуюча полінейропатія, синдром Гійєна — Барре, синдром Рамсея Ханта і вогнищева рухова слабкість. Нами виявлено 3 випадки VZV-нейроінфекції, що викликали діагностичні труднощі у клініцистів. Зокрема, у першого пацієнта віком 70 років із хворобою Бінсвангера після двох епізодів *herpes zoster sine herpete* розвинулася картина VZV-васкуліту церебральних судин, яка помилково була інтерпретована як прояви дисциркуляторної енцефалопатії. Інший хворий віком 29 років після епізоду оперізуючого герпесу переніс послідовно 3 атаки VZV-нейроінфекції у формі фокального мієліту, васкуліту церебральних судин та оптичного невриту, які були помилково розцінені як симптоми розсіяного склерозу. І, нарешті, у третьої пацієнтки віком 11 років із первинним імунодефіцитом — сімейною доброякісною нейтропенією — на тлі вітряної віспи розвинувся гострий VZV-енцефаліт із вираженою мозочковою атаксією, який помилково розцінений як нейротоксикоз. Неврологічні ускладнення VZV-інфекції є поширеними і потенційно курабельними захворюваннями, однак їх діагностика є ускладненою, оскільки вони можуть імітувати інші хвороби нервової системи, що потребує проведення ретельної диференційної діагностики та лабораторних тестів для верифікації інфекції (полімеразна ланцюгова реакція, метод парних сироваток, порівняльні серологічні дослідження, специфічні IgM). Оцінка імунного статусу і призначення імунотерапії цим пацієнтам є обов'язковими складовими діагностичного пошуку і лікувальних втручань, оскільки у деяких з них може відзначатися первинний імунодефіцит.

Ключові слова: VZV-інфекція, неврологічні ускладнення, імунодефіцит.

Вступ

Останніми роками збільшилася кількість повідомлень про неврологічні ускладнення інфекції, викликаной вірусом варіцелла зостер (*varicella-zoster virus* — VZV), яка у дітей зазвичай перебігає у вигляді вітряної віспи, а у дорослих — оперізуючого герпесу (Steiner I. et al., 2007). До цих ускладнень належать постгерпетична невралгія, неврит зорового нерва, мієліт, оптикомієліт, васкуліт церебральних судин (дифузний васкуліт дрібних судин та однокічний гранулематозний ангіїт), гостра мозочкова атаксія (церебеліт), гостра запальна демієлінізуюча полінейропатія, синдром Гійєна — Барре, синдром Рамсея Ханта та вогнищева рухова слабкість (Bourdette D.N. et al., 1983; Fukumoto S. et al., 1986; de Silva S.M. et al., 1996; Gilden D.H., 2002).

Поліморфні згруповані папуло-везикулярні висипання на шкірі в межах одного або двох суміжних дерматомерів стали своєрідною візиткою оперізуючого герпесу, однак особлива форма хвороби, так званий *herpes zoster sine herpete*, що відзначається у 30–35% випадків реактивації VZV, все ще викликає суттєві діагностичні труднощі, оскільки такі епізоди інфекції не супроводжуються появою специфічних висипань, однак можуть зумовлювати ураження центральної нервової системи (ЦНС) (Dueland A.N. et al., 1991; Nau R. et al., 1998). Суто клінічна діагностика випадків *herpes zoster sine herpete* неможлива. Встановити

правильний діагноз дозволяють лише результати деяких лабораторних тестів, серед яких провідна роль належить серологічним дослідженням. Зокрема, діагностику атипичної VZV-інфекції можна здійснити на підставі даних методу парних сироваток (більш ніж двократне зростання титру специфічних IgG у сироватці крові за 2 тиж) або порівняльних серологічних досліджень, тобто шляхом виявлення аномального співвідношення сироваткових та лікворних специфічних антитіл, що свідчить про інтенсивну інтратекальну продукцію імуноглобулінів до вірусу (Gilden D.H. et al., 1998; Reiber H., Lange P., 1991). Якщо реактивація збудника відбулася у гасеровому вузлі трійчастого нерва, то його дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) може бути ідентифікована у сніжній за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з видоспецифічними праймерами VZV, що дещо полегшує діагностичний пошук. Однак результати ПЛР сироватки крові при рецидивній VZV-інфекції майже завжди негативні, оскільки віремія спостерігається зазвичай лише у разі вітряної віспи, коли має місце генералізована екзантема, що є клінічним корелятом віремії (Steiner I. et al., 2007).

Період між виникненням епізоду оперізуючого герпесу і появою неврологічних ускладнень VZV-інфекції варіює від 2 тиж до 6 міс і навіть більше. Тому слід розуміти, що ураження ЦНС може відбуватися не лише в гострий, але й у віддалений період після перенесеного епізоду герпесу.

тичного гангліорадикулоневрит (Gilden D.H. et al., 1994; Steiner I. et al., 2007). Ця особливість зумовлює надзвичайну важливість правильного збору даних анамнезу хвороби.

Важливим також є факт, що майже у 50% хворих з оперізуючим герпесом відзначається картина серозного менінгіту при дослідженні спинномозкової рідини, тому в клінічній практиці тяжкість стану цих пацієнтів часто недооцінюється, що зумовлює вибір неадекватних терапевтичних стратегій (Gilden D. et al., 2009).

Іноді церебральний васкуліт VZV-етіології, що є досить поширеним ускладненням герпесвірусної інфекції (Amlic-Le-fond C. et al., 1995), проявляється клінічно лише у вигляді стійкого цефалгічного синдрому, що може призводити до численних діагностичних помилок, зокрема до встановлення хибних діагнозів вегетосудинної чи нейроциркуляторної дистонії, мігрені, дисциркуляторної енцефалопатії чи навіть істерії. Лише проведення додаткових нейровізуалізаційних досліджень, результати яких демонструють множинні вогнища лакунарних інфарктів у межах зони між сірою і білою речовиною півкуль (Darling C.F. et al., 1995), дозволяють у таких випадках обґрунтовано припустити вірусну етіологію хвороби і призначити відповідні лабораторні тести для верифікації інфекції.

Отже, діагностика неврологічних ускладнень VZV-інфекції асоційована з певними труднощами, що обґрунтовує необ-

хідність подальшого вивчення цієї проблеми. З огляду на це представляємо на розсуд медичної спільноти 3 випадки ускладненого перебігу VZV-інфекції з власної клінічної практики.

Випадок 1

Пацієнт Б., 70 років, звернувся до Інституту імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з приводу постійного пекучого болю в ділянці правого надпліччя і плеча, що виявляв резистентність до терапії нестероїдними протизапальними препаратами різних фармакологічних груп. Пацієнту було сформульовано діагноз вертеброгенної брахіоплексалгії. Крім того, останнім часом хворий відзначав різке зниження пам'яті й уваги, що розцінили як прояв дисциркуляторної енцефалопатії. Справді, пацієнт страждав на есенціальну артеріальну гіпертензію понад 10 років, однак когнітивні порушення виникли раптово лише протягом останніх місяців. Протягом 1995–1996 рр. хворів на невралгію трійчастого нерва з рефрактерним больовим синдромом, у зв'язку з чим переніс хірургічне втручання, суть якого полягала у вживленні спеціальної прокладки між корінцем V черепного нерва і поруч розташованою судиною з огляду на концепцію нейроваскулярного конфлікту як причини розвитку невралгії п. trigemini. Результатом операції стала денервація в ділянці, за яку відповідає третя гілка правого трійчастого нерва, що призвело до виникнення зони анестезії та купірування алгічного феномену.

Результати імунологічного обстеження пацієнта наведено нижче.

Загальний аналіз крові: еритроцити — $5,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобін (Hb) — 166 г/л; колірний показник (КП) — 0,88; тромбоцити — $390 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоцити — $7,5 \cdot 10^9/\text{л}$; швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 24 мм/год; лейкоцитарна формула: базофіли — 1,5%; еозинофіли — 3,5%; паличкоядерні нейтрофілії гранулоцити — 8,5%; сегментоядерні нейтрофілії гранулоцити — 44%; лімфоцити — 36%; моноцити — 6,5%, токсогенна зернистість нейтрофілів (ТЗН) — 5%.

Імунограма: Т-лімфоцити (Е-РУК) — 52% ($n=40\text{--}60\%$), або $1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ($n=0,5\text{--}$

Таблиця 1

		Результати імуно-ферментного аналізу (ІФА) сироватки крові пацієнта Б. (21.06.2010)	
Вид дослідження	Матеріал	Норма, г/л	Результат, г/л
IgG до VZV	Сироватка крові	Негативно <0,19 Сумнівно 0,19–0,238 Позитивно >0,238	>3,00
IgM до VZV	Сироватка крові	0	2,196

1,10); Т-хелпери — 31% ($n=25\text{--}45\%$), або $0,83 \cdot 10^9/\text{л}$ ($n=0,4\text{--}0,9 \cdot 10^9/\text{л}$); В-лімфоцити (ЕАС-РУК) — 26% ($n=15\text{--}30\%$), або $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ($n=0,35\text{--}0,7 \cdot 10^9/\text{л}$); О-лімфоцити — 22% ($n=10\text{--}20\%$), або $0,59 \cdot 10^9/\text{л}$ ($n=0,15\text{--}0,3 \cdot 10^9/\text{л}$).

Імуноглобуліни (проста радіальна імунодифузія за Манчіні): IgM — 1,2 г/л ($n=0,8\text{--}1,6$ г/л); IgG — 11,0 г/л ($n=6,0\text{--}15,0$ г/л); IgA — 1,5 г/л ($n=0,6\text{--}2,5$ г/л); IgE — 332,2 МО/мл ($n=30\text{--}100$ МО/мл).

Показник фагоцитозу нейтрофілів (латекс-тест) — 60% ($n=60\text{--}80\%$); фагocитарне число нейтрофілів — 7,7 ум. од. ($n=5\text{--}10$ ум. од.); кількість активних фагоцитів — $1,98 \cdot 10^9/\text{л}$ ($n=1,6\text{--}5,0 \cdot 10^9/\text{л}$); фагocитарна ємність крові — 25,4 ум. од. ($n=12,5\text{--}25,0$ ум. од.). Великі гранулярні лімфоцити — 4% ($n=5\text{--}10\%$), або $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ($n=0,25\text{--}0,40 \cdot 10^9/\text{л}$);

Таким чином, у пацієнта відзначалися такі зміни: тенденція до лейкоцитозу, паличкоядерний зсув у формулі лейкоцитів, підвищена ШОЕ, висока концентрація IgE в сироватці крові, підвищена кількість Т-і В-лімфоцитів, лабораторні ознаки інтоксикації.

У зразках сироватки крові пацієнта виявлено високу концентрацію IgM та IgG до VZV (табл. 1), що свідчить про реактивацію хронічної інфекції, а не про гостру інфекцію, коли відзначається підвищений титр специфічних IgM за відсутності чи низького титру специфічних IgG.

У зразку слини пацієнта Б. методом ПЛР (01.02.2011) виявлено ДНК VZV, що свідчить про реактивацію латентного патогену із гасерового вузла трійчастого нерва. Не виключено, що стан реактивації вірусу у цій зоні зберігається з часу перенесеного епізоду невралгії трійчастого нерва, яка, найбільш ймовірно, була клінічним проявом herpes zoster sine herpette. Хірургічне втручання призвело до усунення больового синдрому ціною денервації, однак не до припинення репродукції ві-

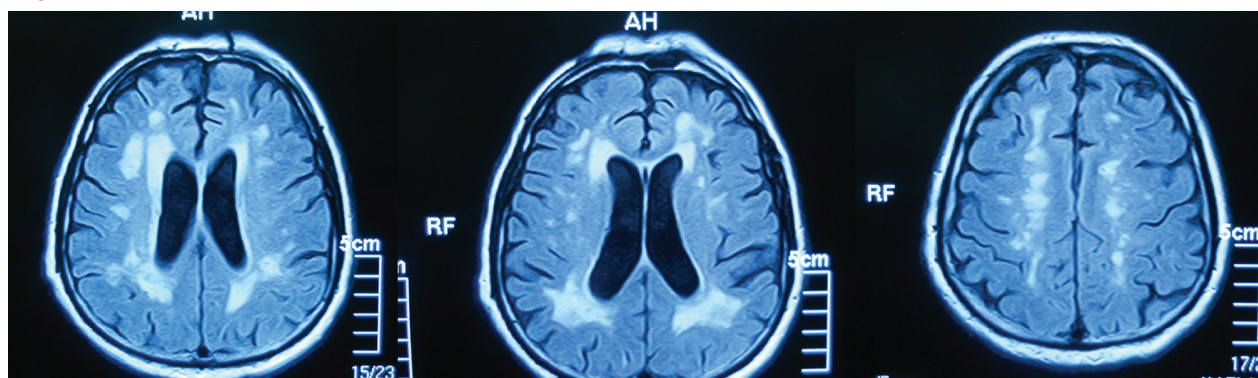
русу, що спричинило несприятливий прогноз хвороби.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку (27.01.11): визначаються обширні ділянки розрідження білої речовини навколо бокових шлуночків і множинні дрібні гіперінтенсивні вогнища на зображеннях у T2-зваженому і FLAIR-режимах, які розташовуються на межі між сірою і білою речовиною великих півкуль (рис. 1).

Грунтуючись на результатах проведених обстежень, пацієнту встановлено клінічний діагноз: Епізод реактивації хронічної VZV-інфекції у вигляді брахіоплексалгії справа (гангліорадикулоплексит $C_V\text{--}C_{VI}$) зі стійким вираженим невропатичним больовим синдромом та васкуліт церебральних судин із множинними лакунарними інфарктами у білій речовині півкуль з явищами когнітивного зниження особистості.

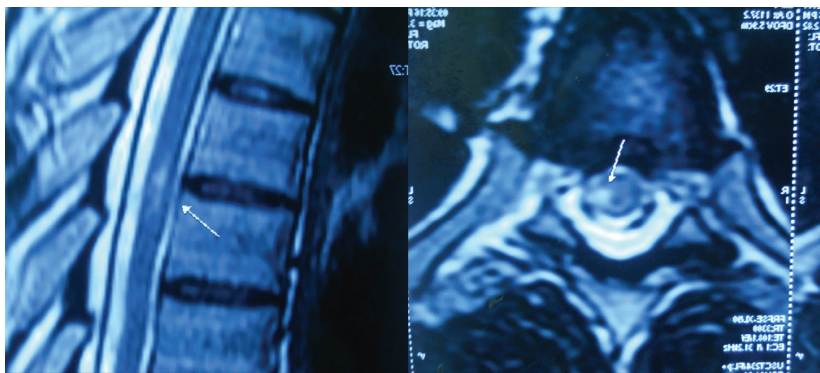
В анамнезі у пацієнта наявна невралгія трійчастого нерва як прояв рецидиву VZV-інфекції без висипань (herpes zoster sine herpette), у зв'язку з якою хворому виконано неадекватне хірургічне втручання, що усунуло больовий синдром за рахунок феномену денервації, однак не сприяло купіруванню інфекції, що спричинило поглиблення клінічної симптоматики з часом. Крім того, у пацієнта була хвороба Бінсвангера як ускладнення есенціальної артеріальної гіпертензії (типові дані МРТ головного мозку). У пацієнтів третьої вікової групи клінічні симптоми хвороби Бінсвангера іноді важко відрізнити від проявів церебрального VZV-васкуліту, тому принципово важливими є дані лабораторних тестів для ідентифікації інфекції та результати нейровізуалізаційних досліджень, які дозволяють провести правильну диференціальну діагностику. Наявність судинних факторів ризику — недостатня підстава для підтвердження діагнозу дисциркуляторної енцефалопатії і виключення інфекційної природи неврологічного ураження, оскільки особи похилого віку є групою ризику

Рис. 1



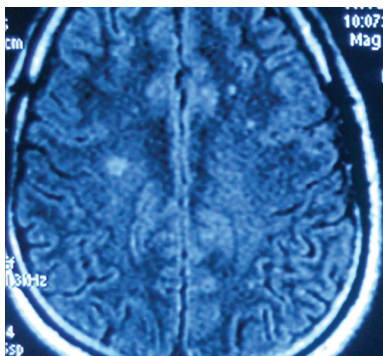
Магнітно-резонансна (МР)-картина хвороби Бінсвангера і церебрального VZV-васкуліту у хворого Б.

Рис. 2



МР-картина фокального мієліту на рівні сегмента Th₁₁ зліва у хворого Д. на знімках спинного мозку у сагітальній і горизонтальній площинах (позначено стрілками)

Рис. 3



МР-картина церебрального VZV-васкуліту на знімку головного мозку у FLAIR-режимі у горизонтальній площині у хворого Д.

щодо розвитку реактивованої VZV-інфекції у зв'язку з віковим зниженням імунного нагляду за латентним патогеном. У цьому контексті досить типовою була відсутність гіпертермії, хоча у пацієнтів молодого віку в таких випадках зазвичай спостерігається відповідна температурна реакція, що дозволяє запідозрити інфекційний генез неврологічних симптомів. Цю особливість можна пояснити саме віком пацієнта, оскільки у хворих третьої частини життя зазвичай є віковий імунodefіцит, що полягає у пригніченні клітинної ланки адаптивного імунітету і зумовлює гіпореактивність імунної системи. Водночас підвищена ШОЕ була лабораторним маркером запального процесу, однак ця ознака не взята до уваги.

Хворому призначено таке лікування: валацикловір по 2 таблетки 500 мг 3 рази на добу 1 міс (3 г/добу), а потім — по 1 таблетці 500 мг 2 рази на добу протягом ще 1 міс (1 г/добу); інтерферон альфа в дозі 3,0 млн МО внутрішньом'язово через день на ніч № 15 з подальшим призначенням циклоферону за схемою; габапентин у дозі 300 мг 2 рази на добу впродовж 1 міс зранку та ввечері після прийому їжі.

Випадок 2

Хворий Д., 1982 року народження, звернувся до Інституту імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця зі скаргами

на слабкість в ногах, швидко втомлюваність і хиткість при ході, імперативні позиви на сечовипускання, різке зниження пам'яті та уваги, порушення гостроти зору на ліве око. Захворів 2 роки назад, коли через 1 міс після епізоду оперізувального герпесу в дерматомері Th₁₁ зліва раптово розвинувся спастичний парепарез асиметричного характеру з порушенням функції тазових органів за центральним типом. МРТ спинного мозку продемонструвала наявність гіперінтенсивного вогнища на зображеннях в T2-зважених і FLAIR-режимах у сегменті спинного мозку Th₁₁ зліва, що анатомічно відповідало зоні шкірних уражень під час попереднього епізоду реактивованої VZV-інфекції (рис. 2).

Хворому помилково виставлено діагноз спінального ішемічного інсульту, хоча факторів ризику судинних катастроф у нього не відзначалося. Через півроку після цього у зв'язку з різким порушенням когнітивних функцій і тривалим субфебрилітетом хворому виконано МРТ головного мозку, внаслідок чого виявлено множинні дрібні осередки гіперінтенсивного сигналу на зображеннях в T2-зваженому і FLAIR-режимах, що розташовувалися здебільшого в межах зони між білою і сірою речовиною півкуль (рис. 3).

На підставі цих даних пацієнту діагностовано розсіяний склероз, хоча підвищеного титру сироваткових антитіл до основного білка мієліну, що є основним біомаркером цієї демієлінізуючої хвороби, не відзначалося. Крім того, на МР-томограмах не виявлено перивентрикулярних і субпендимальних вогнищ демієлінізації, що є найтипovішими нейровізуалізаційними знахідками при розсіяному склерозі.

Ще через 1 рік у хворого відбулася раптова втрата зору на ліве око. За результатами чергової МРТ головного мозку виявлено набряк і ущільнення лівого зорового нерва, а при офальмоскопії відзначалася картина ретиніту. Цю атаку помилково розцінено як чергове загострення розсіяного склерозу, хоча результати тестів на біомаркери цієї аутоімунної хвороби були негативними, а для клінічної картини цієї хвороби характерний саме ретробульбарний оптичний неврит без залучення до запального процесу сітківки. Крім того, ретробульбарний неврит при розсіяному склерозі зазвичай є проявом дебюту, а не розгорнутої картини чи фіналу хвороби.

Результати імунологічного обстеження пацієнта наведені нижче.

Загальний аналіз крові: еритроцити — $3,9 \cdot 10^{12}/л$; Hb — 113 г/л; КР — 0,87; тромбоцити — $226,0 \cdot 10^9/л$; лейкоцити — $13,4 \cdot 10^9/л$; ШОЕ — 8 мм/год; лейкоцитарна формула: базофіли — 0,5%; еозинофіли — 0%; паличкоядерні нейтрофілії гранулоцити — 16%; сегментоядерні нейтрофілії гранулоцити — 63,5%; лімфоцити — 12%; моноцити — 5%; атипові мононуклеари — 2%; мієлоцити — 0,5%; метамієлоцити — 0,5%; ТЗН — 10%.

Імунограма (Е-РУК, ЕАС-РУК): Т-лімфоцити — 24% ($n=40-60\%$), або $0,38 \cdot 10^9/л$ ($n=0,5-1 \cdot 10^9/л$); Т-хелпери — 18% ($N=25-45\%$), або $0,28 \cdot 10^9/л$ ($n=0,4-0,9 \cdot 10^9/л$); В-лімфоцити 15% ($n=15-30\%$), або $0,24 \cdot 10^9/л$ ($n=0,35-0,7 \cdot 10^9/л$); О-лімфоцити 16% ($n=10-20\%$), або $0,98 \cdot 10^9/л$ ($n=0,15-0,3 \cdot 10^9/л$).

Імуноглобуліни (проста радіальна імунодифузія за Манчіні): IgM — 1,3 г/л ($n=0,8-1,6$ г/л); IgG — 12,0 г/л ($n=6,0-15,0$ г/л); IgA — 1,6 г/л ($n=0,6-2,5$ г/л); IgE — 61,0 МО/мл ($n=30-100$ МО/мл).

Непряма імуофлуоресценція з використанням моноклональних антитіл до CD-маркерів лімфоцитів (Beckman Coulter, США): Т-лімфоцити (CD3⁺CD19⁻) — 71,9% ($n=60-85\%$), або $1,15 \cdot 10^9/л$ ($n=0,95-2,10 \cdot 10^9/л$); Т-хелпери (CD3⁺CD4⁺) — 37,4% ($n=35-55\%$), або $0,6 \cdot 10^9/л$ ($n=0,58-1,34 \cdot 10^9/л$); цитотоксичні Т-лімфоцити (CD3⁺CD8⁺) — 29,1% ($n=19-35\%$), або $0,46 \cdot 10^9/л$ ($n=0,37-0,97 \cdot 10^9/л$); природні кілери (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) — 32,4% (12–18%), або $0,52 \cdot 10^9/л$ ($n=0,20-0,37 \cdot 10^9/л$); В-лімфоцити (CD3⁻CD19⁺) — 23,9% ($n=7-17\%$), або $0,38 \cdot 10^9/л$ ($n=0,11-0,38 \cdot 10^9/л$).

Показник фагоцитозу нейтрофілів (латекс-тест) — 75% ($n=60-80\%$); фагоцитарне число нейтрофілів — 5,3 ум. од. ($n=5-10$ ум. од.); кількість активних фагоцитів — $6,38 \cdot 10^9/л$ ($n=1,6-5,0 \cdot 10^9/л$); фагоцитарна ємність крові — 45,0 ум. од. ($n=12,5-25,0$ ум. од.); великі гранулярні лімфоцити — 0,75% ($n=5-10\%$), або $0,101 \cdot 10^9/л$ ($n=0,25-0,40 \cdot 10^9/л$).

Таким чином, у пацієнта відзначався лейкоцитоз, різкий зсув формули вліво до метамієлоцитів, анеозінофілія, лімфопенія, зменшена кількість Т-хелперів та великих гранулярних лімфоцитів, лабораторні ознаки інтоксикації.

Результати ПЛР слини (14.12.2010): ДНК вірусу герпесу людини (human herpes virus/HHV) 1- та 2-го типу — не виявлено; цитомегаловірусу (cytomegalovirus/CMV) — не виявлено; вірусу Епштейна — Барр (Epstein — Barr virus/EBV) — виявлено (2,63 ум. од.), HHV 6-го типу — виявлено (10,7 ум. од.).

Таким чином, у досліджуваних зразках слини виявлено ДНК EBV та HHV 6-го типу, що свідчить про персистуючу герпесвірусну мікст-інфекцію у слинних залозах. Як відомо, EBV і HHV 6-го типу сьогодні розглядаються як тригери розсіяного склерозу, однак аналіз клініко-анамнестичних даних та результатів додаткових дослід-

дження дозволив відхилити діагноз цієї демієлінізуючої хвороби.

Результати імунологічного обстеження (15.12.2010): аутоантитіла до основного білка мієліну — 18,4 ум. од. ($p < 26,05$ ум. од.); білка S-100 — 8,6 ум. од. ($p < 12,60$ ум. од.); нейроспецифічної енолази — 27,5 ум. од. ($N < 23,10$ ум. од.); загального людського мозкового антигену — 37,2 ум. од. ($p < 29,00$ ум. од.).

Отже, вищенаведені результати імунологічного обстеження дозволяють говорити про наявність церебрального запального процесу, який завжди супроводжується аутоімунним компонентом, однак не про розсіяний склероз або розсіяний енцефаломієліт.

У сироватці крові пацієнта відзначалося підвищення концентрації IgG та IgM до VZV (табл. 2), що свідчило про реактивацію хронічної VZV-інфекції під час епізоду мієліту.

У сироватці крові пацієнта виявлено підвищення концентрації IgM та IgG до VZV (табл. 3), що свідчить про чергову реактивацію хронічної VZV-інфекції під час епізоду оптичного невриту.

Однак у зразках венозної крові ДНК досліджуваних герпесвірусів різних видів не виявлено (табл. 4).

На основі скарг, даних анамнезу хвороби, клінічних проявів, а також результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження пацієнту встановлено клінічний діагноз: Рецидивна VZV-нейроінфекція у вигляді епізодів фокального мієліту в сегменті Th_{VI} зліва з нижнім спастичним асиметричним парепарезом та порушенням функції тазових органів (12.2009), васкуліту церебральних судин із хронічним субфебрилітетом і когнітивним зниженням особистості (06.2010), гострого оптичного невриту з амбліопією лівого ока (12.2010). Вторинний імунodefіцит у вигляді недостатності клітинної ланки імунітету I ступеня.

У зв'язку з цим пацієнту призначено таке лікування: метилпреднізолон в дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно краплинно № 3 щодня, імуноглобулін людський 5% розчин 50 мл внутрішньовенно краплинно № 5 щодня; валацикловір по 2 таблетки

500 мг 3 рази на добу протягом 1 міс (3 г/добу), а потім — по 1 таблетці 500 мг 2 рази на добу ще протягом 1 міс; інтерферон альфа в дозі 3,0 млн МО внутрішньом'язово через добу № 15 з подальшим застосуванням циклоферону за схемою.

У цьому випадку VZV-нейроінфекція імітувала розсіяний склероз, однак динаміка симптомів була діаметрально протилежною, ніж така, що є характерною для цього демієлінізуючого захворювання. Справді, ретробульбарний неврит є проявом дебюту розсіяного склерозу, а в подальшому зазвичай уражається біла речовина півкуль з майже обов'язковим формуванням перивентрикулярних і субependимальних вогнищ демієлінізації, і, зрештою, відзначається залучення спинного мозку, що здебільшого визначає інвалідність хворого. У цьому випадку динаміка симптомів хвороби відображала шлях розповсюдження вірусу в ЦНС — зі спінального ганглію, де раніше патоген перебував у латентному стані, до грудного відділу спинного мозку, звідти — до ендотеліоцитів церебральних судин і потім — до зорового нерва і сітківки; а не шляхи аутоімунного пошкодження мієлінових оболонок аксонів, які притаманні розсіяному склерозу. Дуже важливим для правильної діагностики було виявлення зв'язку між дебютом хвороби (лівобічним фокальним мієлітом грудного відділу в сегменті Th_{VI}) і перенесеним напередодні епізодом оперізувального герпесу з типовою екзатемою в дерматомері Th_{VI} зліва, причому мала місце повна анатомічна відповідність між спінальним ганглієм, де відзначалася реактивація VZV під час гострого гангліорадикулоневриту, і зоною розташування некротичного вогнища у спинному мозку (з того ж боку і на тому ж рівні).

Випадок 3

Хвора П., віком 11 років, звернулася до Інституту імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця зі скаргами на напади «завмирання», які виникають із частотою близько 20 разів на добу і тривають до 5 с. З приводу вищезазначених скарг прийма-

ла антиконвульсант топірамат. Крім того, в анамнезі 5 епізодів генералізованих клоніко-тонічних епілептичних нападів, зокрема 2 епізоди на 2-му році життя на тлі гіпертермії (39 °C). У 2005 р. на тлі вітряної віспи з підвищенням температури тіла до 40 °C відзначалися порушення свідомості аж до коми та серія генералізованих тоніко-клонічних епілептичних нападів. Після виходу з коми протягом 3 міс зберігалися прояви вираженої мозочкової атаксії з порушенням функції ходи.

З анамнезу життя пацієнтки відомо, що вагітність у матері перебігала з ускладненнями: останні 2 міс перебувала на зберіганні у зв'язку із загрозою передчасних пологів, а під час пологів спостерігалася слабкість пологової діяльності. В неонатальний період у дитини відзначалася патологічна жовтяниця, яка тривала понад 1 міс. На 1-му році життя пацієнтка перенесла затяжний ентероколіт, що був викликаний мікстинфекцією *Candida albicans* та *Staphylococcus aureus*; тоді ж з материнського молока був висіяний *Staphylococcus epidermidis*. У 3,5 року перенесла тяжку форму дизентерії, з приводу якої лікувалася в стаціонарі протягом 1 міс, а відновлення нормального випорожнення відзначалося лише через 3 міс. З 2003 по 2005 р. перенесла низку затяжних отитів та синуситів. Крім того, часто і тривало хворіє на гострі респіраторні вірусні захворювання (більше 5–6 разів на рік), декілька разів спостерігалися епізоди бронхіту, а в 2-річному віці перенесла пневмонію та затяжну ангіну. В 2010 р. розвинулася алергічна реакція на топірамат у вигляді кропив'янки. Також спостерігаються епізоди субфебрилітету нез'ясованої етіології тривалістю до 3 днів із частим рецидивуванням. Підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що в дитини мають місце аномально часті й затяжні епізоди бактеріальних інфекцій, що може вказувати, найбільш імовірно, на спадковий або природжений дефект антибактеріального імунітету, оскільки такі епізоди виникають практично з народження.

Для уточнення характеру імунних розладів проведено дообстеження, результати якого наводимо нижче.

Загальний аналіз крові: еритроцити — $4,1 \cdot 10^{12}/л$; Hb — 128 г/л; КР — 0,91; тромбоцити — $300 \cdot 10^9/л$; лейкоцити — $4,1 \cdot 10^9/л$; ШОЕ — 10 мм/год; лейкоцитарна формула: базофіли — 1%; еозинофіли — 0,5%; палікоядерні нейтрофілі гранулоцити — 1,5%; сегментоядерні нейтрофілі гранулоцити — 27%; лімфоцити — 59,5%; моноцити — 7,5%; атипові мононуклеари — 2%; мієлоцити — 0,5%; метамієлоцити — 0,5%; ТЗН — 30%, значна кількість реактивних лімфоцитів.

Імунограма (Е-РУК, ЕАС-РУК): Т-лімфоцити — 20% ($n = 40-60\%$), або $0,48 \cdot 10^9/л$ ($n = 0,5-1 \cdot 10^9/л$); Т-хелпери — 15% ($n = 25-45\%$), або $0,36 \cdot 10^9/л$ ($n = 0,4-0,9 \cdot 10^9/л$); В-лімфоцити — 18% ($n = 15-30\%$), або $0,43 \cdot 10^9/л$ ($n = 0,35-0,7 \cdot 10^9/л$); О-лімфоцити — 62% ($n = 10-20\%$), або $1,5 \cdot 10^9/л$ ($n = 0,15-0,3 \cdot 10^9/л$).

Імуноглобуліни (проста радіальна імунодифузія за Манчіні): IgM — 1,6 г/л ($n = 0,8-$

Таблиця 2 Результати ІФА сироватки крові хворого Д. (01.12.2009)

Вид дослідження	Матеріал	Норма, Од/мл	Результат, Од/мл
IgG до VZV	Сироватка крові	Негативно <8,0 Сумнівно 8,0–12,0 Позитивно >12,0	146,93
IgM до VZV	Сироватка крові	0	3,11

Таблиця 3 Результати ІФА сироватки крові хворого Д. (08.12.2010)

Вид дослідження	Матеріал	Норма, Од/мл	Результат, Од/мл
IgG до VZV	Сироватка крові	Негативно <8,0 Сумнівно 8,0–12,0 Позитивно >12,0	150,0
IgM до VZV	Сироватка крові	0	4,3

Таблиця 4 Результати ПЛР сироватки крові хворого Д. (15.02.2010)

Патоген людини	Матеріал	Результат
HHV 1-го типу	Венозна кров	Не виявлено
EBV	Венозна кров	Не виявлено
VZV	Венозна кров	Не виявлено
HHV 6-го типу	Венозна кров	Не виявлено
HHV 7-го типу	Венозна кров	Не виявлено

1,6 г/л); IgG — 12,0 г/л (n=6,0–15,0 г/л); IgA — 2,3 г/л (n=0,6–2,5 г/л); IgE — 3,6 МО/мл (n=30–100 МО/мл).

Непряма імунофлуоресценція з використанням моноклональних антитіл до CD-маркерів лімфоцитів (Beckman Coulter, США): Т-лімфоцити (CD3⁺CD19⁺) — 65,9% (n=60–85%), або $1,60 \cdot 10^9$ /л (n=0,95–2,10 $\cdot 10^9$ /л); Т-хелпери (CD3⁺CD4⁺) — 36,9% (n=35–55%), або $0,89 \cdot 10^9$ /л (n=0,58–1,34 $\cdot 10^9$ /л); цитотоксичні Т-лімфоцити (CD3⁺CD8⁺) — 22,1% (n=19–35%), або $0,54 \cdot 10^9$ /л (n=0,37–0,97 $\cdot 10^9$ /л); природні кілери (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) — 14,4% (12–18%), або $0,35 \cdot 10^9$ /л (n=0,20–0,37 $\cdot 10^9$ /л); В-лімфоцити (CD3⁺CD19⁺) — 16,4% (n=7–17%), або $0,40 \cdot 10^9$ /л (n=0,11–0,38 $\cdot 10^9$ /л).

Показник фагоцитозу нейтрофілів (латекс-тест) — 58% (n=60–80%); фагоцитарне число нейтрофілів — 9,1 ум. од. (n=5–10 ум. од.); кількість активних фагоцитів — $0,64 \cdot 10^9$ /л (n=1,6–5,0 $\cdot 10^9$ /л); фагоцитарна ємність крові — 10,0 ум. од. (n=12,5–25,0 ум. од.); великі гранулярні лімфоцити — 4,75% (n=5–10%), або $0,19 \cdot 10^9$ /л (n=0,25–0,40 $\cdot 10^9$ /л);

Таким чином, за результатами проведеного імунологічного обстеження у пацієнтки визначається глибока нейтропенія на межі з агранулоцитозом, недостатність фагоцитарної активності нейтрофілів, знижена концентрація IgE у сироватці крові, еозінопенія.

Нами проаналізовано всі результати загальних аналізів крові, що проводилися пацієнтці протягом життя, в тому числі до дебюту епілепсії та призначення антиконвульсанту. У всіх тестах відзначалася глибока нейтропенія, іноді — навіть агранулоцитоз.

Грунтуючись на отриманих результатах лабораторних методів обстеження та даних анамнезу хвороби, пацієнтці встановлено клінічний діагноз: Сімейна доброякісна нейтропенія (первинний імунodefіцит) у вигляді інфекційного та алергічного синдромів, наслідків перенесеного вітрякового енцефаліту у вигляді епілептичного синдрому з частими генералізованими безсудомними нападами у вигляді абсансів і рідкими генералізованими тоніко-клонічними судомними пароксизмами.

Цей приклад демонструє цінність проведення оцінки імунного статусу у пацієнтів з атипичним перебігом VZV-інфекції. Виявлення первинного імунodefіциту, що є причиною неврологічних ускладнень герпесвірусної інфекції, яка зазвичай має доброякісний перебіг у імунокомпетентних хворих, допомагає оптимізувати лікування. Зокрема, цій пацієнтці призначена базисна терапія за допомогою препаратів колонієстимулювальних факторів.

Висновки

Неврологічні ускладнення VZV-інфекції є потенційно курабельними хворобами, тому своєчасна діагностика надзвичайно важлива для збереження здоров'я і запобігання інвалідності пацієнтів. Слід пам'ятати, що ця нейроінфекція може імітувати інші неврологічні хвороби, що потребує проведення ретельної диферен-

ційної діагностики. Зокрема, у дітей VZV-нейроінфекцію необхідно відрізняти від спадкових форм епілепсії, у пацієнтів молодого віку — від розсіяного склерозу та інших демієлінізуючих захворювань ЦНС, а у хворих третього періоду життя — від неврологічних ускладнень серцево-судинних захворювань, причому наявність факторів ризику судинних катастроф не є достатньою підставою для виключення діагнозу VZV-нейроінфекції. Принципово важливим є якісний збір анамнезу хвороби для визначення зв'язку між неврологічним дефіцитом і епізодами вітряної віспи чи оперізувального герпесу, в тому числі — формами інфекції у вигляді *herpes zoster sine herpette*, що можуть проявлятися невралгічними феноменами та симптомами вогнищцевої рухової слабкості без типової екзантеми. Специфічні лабораторні тести для верифікації інфекції мають призначатися у всіх сумнівних випадках для уникнення грубих діагностичних помилок, які, на жаль, все ще часто відзначаються у клінічній практиці. Ацикловір, який є ефективним у лікуванні епізоду оперізувального герпесу, виявився мало-придатним для лікування неврологічних ускладнень VZV-інфекції, про що слід пам'ятати при виборі тактики лікування. Найбільш адекватним методом лікування є застосування валацикловіру у дозі 3 г/добу протягом 1–2 міс з подальшим переходом на підтримувальну дозу 1000 мг/добу ще впродовж 1–2 міс. У разі резистентності до такого лікування, що часто має місце в імуноскомпрометованих осіб, доцільно застосування ганцикловіру в дозі 5 мг/кг маси тіла. Оцінка імунного статусу і призначення імунотерапії є важливими складовими діагностики та лікування при неврологічних ускладненнях VZV-інфекції, оскільки у значній частині цих пацієнтів наявний первинний або вторинний імунodefіцит, який має бути об'єктом терапевтичних втручань. Підвищення обізнаності неврологів, терапевтів і спеціалістів інтенсивної терапії в царині неврологічних ускладнень VZV-інфекції дозволить досягти значного прогресу у підвищенні якості надання медичної допомоги широкому контингенту пацієнтів з ураженням ЦНС і периферичної нервової системи герпесвірусного генезу.

Література

- Amlie-Lefond C., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Mahalingam R. et al. (1995) The vasculopathy of varicella zoster virus encephalitis. *Ann. Neurol.*, 37(6): 784–790.
- Bourdette D.N., Rosenberg N.L., Yhatu F.M. (1983) Herpes zoster ophthalmicus and delayed ipsilateral cerebral infarction. *Neurology*, 33(11): 1428–1432.
- Darling C.F., Larsen M.B., Byrd S.E. et al. (1995) MR and CT imaging patterns in postvaricella encephalitis. *Pediatr. Radiol.*, 25(4): 241–244.
- de Silva S.M., Mark A.S., Gilden D.H. et al. (1996) Zoster myelitis: improvement with antiviral therapy in two cases. *Neurology*, 47(4): 929–931.
- Dueland A.N., Devlin M., Martin J.R. et al. (1991) Fatal varicella-zoster virus meningoradiculitis without skin involvement. *Ann. Neurol.*, 29(5): 569–572.
- Fukumoto S., Kinjo M., Hokamura K., Tanaka K. (1986) Subarachnoid hemorrhage and granulomatous angiitis of the basilar artery: demonstration of the varicella-zoster virus in the basilar artery lesions. *Stroke*, 17(5): 1024–1028.

Gilden D.H. (2002) Varicella zoster virus vasculopathy and disseminated encephalomyelitis. *J. Neurol. Sci.*, 195(2): 99–101.

Gilden D.H., Beinlich B.R., Rubinstien E.M. et al. (1994) Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology*, 44(10): 1818–1823.

Gilden D.H., Bennett J.L., Kleinschmidt-DeMasters B.K. et al. (1998) The value of cerebrospinal fluid antiviral antibody in the diagnosis of neurologic disease produced by varicella zoster virus. *J. Neurol. Sci.*, 159(2): 140–144.

Gilden D., Cohrs R.J., Mahalingam R., Nagel M.A. (2009) Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis and treatment. *Lancet Neurol.*, 8(8): 731–740.

Nau R., Lantsch M., Stiefel M. et al. (1998) Varicella zoster virus-associated focal vasculitis without herpes zoster: recovery after treatment with acyclovir. *Neurology*, 51(3): 914–915.

Reiber H., Lange P. (1991) Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin. Chem.*, 37(7): 1153–1160.

Steiner I., Kennedy P.G., Pachner A.R. (2007) The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella zoster. *Lancet Neurol.*, 6(11): 1015–1028.

Трудности в диагностике неврологических осложнений VZV-инфекции: случаи из клинической практики

Д.В. Мальцев, В.В. Климчук

Резюме. В последние годы увеличилось количество сообщений о неврологических осложнениях инфекции, вызванной вирусом варицелла зостер (*varicella-zoster virus* — VZV). К ним относятся постгерпетическая невралгия, неврит зрительного нерва, миелинит, оптикомиелит, васкулит церебральных сосудов, острая мозжечковая атаксия, острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, синдром Гийена — Барре, синдром Рамсея Ханта и очаговая двигательная слабость. Нами выявлено 3 случая VZV-нейроинфекции, вызывающие диагностические трудности у клиницистов. В частности, у первого пациента в возрасте 70 лет с болезнью Бинсвангера после двух эпизодов *herpes zoster sine herpette* развилась картина VZV-васкулита церебральных сосудов, которая ошибочно была интерпретирована как проявления дисциркуляторной энцефалопатии. Другой больной в возрасте 29 лет после эпизода опоясывающего герпеса перенес последовательно 3 атаки VZV-нейроинфекции в форме фокального миелита, васкулита церебральных сосудов и оптического неврита, которые были ошибочно расценены как симптомы рассеянного склероза. И, наконец, у третьей пациентки в возрасте 11 лет с первичным иммунодефицитом — семейной доброкачественной нейтропенией — на фоне ветряной оспы развился острый VZV-энцефалит с выраженной мозжечковой атаксией, ошибочно расцененный как нейротоксикоз. Неврологические осложнения VZV-инфекции являются распространенными и потенциально курабельными болезнями, однако их диагностика порой является довольно сложной, поскольку они могут имитировать другие заболевания нервной

системы, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики и лабораторных тестов для верификации инфекции (полимеразная цепная реакция, метод парных сывороток, сравнительные серологические исследования, специфические IgM). Оценка иммунного статуса и назначение иммунотерапии этим пациентам являются обязательными составляющими диагностического поиска и лечебных вмешательств, поскольку у некоторых из них может отмечаться первичный иммунодефицит.

Ключевые слова: VZV-инфекция, неврологические осложнения, иммунодефицит.

Difficulties in diagnostics of the neurological complications of VZV infection: case reports

D. V. Maltsev, V. V. Klymchuk

Summary. Over the last years, there was a growing number of reports about neuro-

logical complications of VZV infection. They include post-herpetic neuralgia, optic neuritis, myelitis, opticomyelitis, cerebral vessel vasculitis, acute cerebellar ataxia as well as acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, Guillain — Barré syndrome, Ramsay Hunt syndrome and focal motor weakness. We detected 3 cases of VZV neuroinfection that had caused some diagnostic difficulties for clinicians. The first patient, aged 70, who suffered from Binswanger's disease, after two episodes of herpes zoster sine herpete developed a picture of VZV vasculitis of cerebral vessels which was misinterpreted as the manifestations of discirculatory encephalopathy. Another patient, aged 29, after an episode of herpes zoster experienced 3 subsequent attacks of VZV neuroinfection in the form of focal myelitis, vasculitis of cerebral vessels and optic neuritis that were misevaluated as the symptoms of multiple sclerosis. Finally, the third patient, aged 11, with primary immunodeficiency — a family benign neutropenia — in the setting of a chickenpox developed acute VZV encephalitis with pronounced cerebellar ataxia, misevaluated as neurotoxicosis.

Neurological complications of VZV infection are common and potentially curable diseases, however their diagnostics presents some difficulties as they can imitate other nervous system diseases, which requires a thorough differential diagnostics and laboratory tests to be carried out to verify the infection (PCR, paired sera method, comparative study of serologic tests and specific IgM). Assessment of the immune status and immunotherapy administration for such kind of patients should be compulsory constituents of a diagnostic search and therapeutic interventions, insofar as some of the patients can mark primary immunodeficiency.

Key words: VZV infection, neurological complications, immunodeficiency.

Адреса для листування:

Мальцев Дмитро Валерійович
04080, Київ, вул. Туровська, 26
Інститут імунології та алергології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Реферативна інформація

Влияние различных углеводов на риск развития метаболического синдрома



Наибольшую часть суточного рациона человека составляют углеводы. Этот класс органических соединений по способности к гидролизу принято разделять на моносахариды (фруктоза, сахароза) и полисахариды. Углеводы

в организме человека выполняют различные функции — от простой энергетической до построения клеточных мембран и поддержания осморегуляции.

С развитием индустриального общества количество и состав углеводов, употребляемых в пищу, значительно изменились. Так, еще в начале прошлого столетия в суточный рацион человека входило около 20 грамм фруктозы. Однако развитие пищевой промышленности привело к повышенному употреблению соков, кондитерских изделий, джемов и прочих продуктов, богатых углеводами, что увеличило потребление фруктозы в несколько раз. Вместе с тем, наблюдаемая тенденция к постоянно увеличивающейся распространенности метаболического синдрома наводит на мысль о взаимосвязи между этим расстройством и изменяющимися особенностями питания.

Для проверки этой гипотезы группой ученых из Ирана во главе с доктором Фирузе Хусейном-Эсфахани из Исследовательского института эндокринологических наук (Firoozeh Hosseini-Esfahani, Research Institute for Endocrine Sciences, Tehran) проведено профильное, популяционное исследование. В этом исследовании принимали участие 2537 мужчин и женщин в возрасте 19–70 лет, особенности диеты которых оценивали с помощью полуквантитативного опросника частоты употребления продуктов питания (semi-quantitative food frequency questionnaire, FFG).

Присутствие метаболического синдрома определялось при наличии у обследуемых как минимум 3 из нижеперечис-

ленных диагностических критериев: уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, триглицеридов $\geq 1,69$ ммоль/л, липопротеинов высокой плотности $< 1,04$ ммоль/л — у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л — у женщин, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., окружность талии ≥ 95 см.

Согласно результатам исследования среднесуточное количество употребляемой фруктозы у мужчин составило 46 ± 24 г, у женщин — $37,3 \pm 24,2$ г (8 и 7% общей калорийности пищи соответственно), причем наибольшее количество фруктозы употребляли люди старшего возраста.

Для статистической обработки данных все участники исследования были распределены на квартили в зависимости от соотношения фруктоза/общая калорийность пищи. Полученные результаты показали позитивную, статистически значимую связь между количеством употребляемой фруктозы и такими показателями, как окружность талии, уровень глюкозы натощак, уровень триглицеридов, систолическое и диастолическое АД.

При сравнении с самым низким квартилем по употреблению фруктозы у мужчин и женщин из наивысшего квартиля риск развития метаболического синдрома был выше на 33 и 20% соответственно. Кроме того, у этой категории обследуемых риск для артериальной гипертензии был выше на 9%. С другой стороны, повышенное потребление глюкозы не оказывало никакого влияния на уровень липопротеинов высокой плотности. Взаимосвязь между указанными показателями осталась неизменной после стандартизации по полу, возрасту, антропометрическим данным и другим особенностям питания.

Указанное исследование является первой масштабной научной работой, в которой выявлена четкая связь между употреблением фруктозы и метаболическим синдромом. Полученные данные могут быть использованы для коррекции диеты у лиц с предрасположенностью к развитию этого заболевания.

Hosseini-Esfahani F., Bahadoran Z., Mirmiran P. (2011) Dietary fructose and risk of metabolic syndrome in adults: Tehran Lipid and Glucose study. *Nutrition & Metabolism*, 8:50 (doi: 10.1186/1743-7075-8-50).

По матеріалам www.nutritionandmetabolism.com,
www.medscape.com

© Dream7904/Dreamstime.com/Dreamstock.ru