

## РАРИТЕТНАЯ НЕВРОЛОГИЯ. СЛУЧАЙ ПОДОСТРОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ПАНЭНЦЕФАЛИТА С МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТОНИЕЙ

Проф. И. А. ГРИГОРОВА, доц. В. И. САЛО, доц. Л. В. ТИХОНОВА, А. А. КУДРЯВЦЕВА

### RARITY NEUROLOGY. A CASE OF SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS WITH MULTIFOCAL MUSCULAR DYSTONIA

I. A. GRYGOROVA, V. I. SALO, L. V. TИHONOVA, A. A. KUDRIAVTSEVA

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Приведены основные литературные данные, касающиеся подострого склерозирующего панэнцефалита. Рассмотрен случай заболевания с преимущественным поражением подкорковых ядер.**

*Ключевые слова:* корь, подострый склерозирующий панэнцефалит, мультифокальная мышечная дистония.

**Main literature data about subacute sclerosing panencephalitis are reported. A case of the disease with involvement of the subcortical nuclei is discussed.**

*Key words:* measles, subacute sclerosing panencephalitis, multifocal muscular dystonia.

Подострый склерозирующий панэнцефалит — типичная форма медленных вирусных инфекций с прогрессивным течением, связанная с длительным персистенцированием в организме вируса кори. Встречается преимущественно у детей и лиц молодого возраста и характеризуется неуклонно прогрессирующим снижением интеллекта и двигательными расстройствами. Впервые заболевание описано J. R. Dawson в 1933 г. под названием «энцефалит с внутриклеточными включениями». В последующем сходные состояния описывались под названием «нодулярный панэнцефалит» [Pette, Doggin, 1939], «подострый склерозирующий лейкоэнцефалит» [Van Bogaert, 1945]. С 50-х годов XX в. наиболее употребительным становится термин «подострый склерозирующий панэнцефалит» [1–3].

Заболевание встречается по всему миру со средней частотой 0,2 случая на 1 млн населения в целом и 1 случай на 1 млн детей в год [1, 4]. Истинная заболеваемость подострым склерозирующим панэнцефалитом составляет около 4–11 случаев на 100 тыс. случаев заболеваний корью, хотя у больных, заразившихся вирусом кори в очень раннем возрасте, риск развития может быть выше (18–27 случаев на 100 тыс. случаев кори). Риск подострого склерозирующего энцефалита после противокоревой прививки снижается более чем в 10 раз. Средние ежегодные показатели заболеваемости быстро снижались за два последних десятилетия, что происходило почти параллельно с уменьшением числа случаев кори, диагностированных со времени начала практического применения живой аттенуированной вакцины. Несмотря на существующие предположения о возможности

развития подострого склерозирующего панэнцефалита после вакцинации детей живой противокоревой вакциной, имеющиеся эпидемиологические данные наряду с результатами генотипирования вирусов не указывают на то, что вакцинный вирус кори может вызывать развитие панэнцефалита. В ситуациях, когда заболевания развились у вакцинированных лиц, у которых в анамнезе не было отмечено естественной коревой инфекции, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что причиной развития подострого склерозирующего панэнцефалита является не вакцина, а естественная коревая инфекция [1, 5].

Чаще всего заболевание возникает у лиц, переболевших корью в детстве, причем у детей, переболевших в раннем возрасте (до 2 лет), заболевание принимает особенно тяжелое течение, что указывает на роль незрелости иммунной системы. Средний инкубационный период между корью и началом энцефалита 6–7 лет. Заболевание чаще всего развивается в возрасте 5–15 лет, но известны случаи и до 1 года или после 30 лет. У мужчин болезнь возникает в 2,5 раза чаще, чем у женщин, около 85% случаев подострого склерозирующего панэнцефалита выявляются у лиц, проживающих в сельской местности [1, 4].

В настоящее время в возникновении заболевания доказана роль особой формы вируса кори, которая способна длительно персистировать и накапливаться в нейронах и олигодендронитах головного мозга, индуцируя воспалительную деструкцию и периваскулярную инфильтрацию мозговой ткани. При первичной инфекции вирус кори попадает в ЦНС, но в норме устраняется из нее под действием иммунной реакции. У больных

подострым склерозирующим панэнцефалитом происходит мутация генома вируса кори, причина которой не изучена. Образующиеся частицы обладают многими биохимическими и иммунологическими свойствами вируса кори, но из-за неполной транскрипции генома возникает дефицит некоторых белков и нарушается процесс репликации вируса, в результате чего он не покидает клетку, а персистирует внутри нее. Заражение новых клеток может происходить через прямой контакт пораженной клетки со здоровой, в том числе, возможно, трансинаптическим путем. Вирусные частицы, накапливаясь в ядрах и цитоплазме, формируют характерные для подострого склерозирующего панэнцефалита эозинофильные включения в нейронах и олигодендрокитах.

В патогенезе подострого склерозирующего панэнцефалита играют роль аутоиммунные механизмы, а также приобретенный или врожденный дефект иммунной системы. Большое значение имеет слабовыраженная, но постоянная антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток, которая приводит к гиперпродукции антител, которые в свою очередь нейтрализуют поверхностные вирусспецифические белки, тем самым снижая эффективность клеточного иммунного ответа. В отличие от больных корью, у больных подострым склерозирующим панэнцефалитом отсутствуют антитела к одному из коревых вирусных белков (протеин М, или матриксный протеин), тогда как титры антител к другим вирусным белкам достаточно высоки. Протеин М представляет собой негликолизированный белок, локализующийся на внутренней поверхности вирусной мембраны; ему принадлежит важная роль в агрегации вирусных частиц на клеточной поверхности. При подостром склерозирующем панэнцефалите клетки мозга, по-видимому, не способны к синтезу протеина М даже в нормальных количествах. Прямое повреждающее действие антител на клетки головного мозга маловероятно ввиду отсутствия в ЦНС значительного количества комплемента. В то же время иммунный ответ может индуцировать воспалительную деструкцию мозговой ткани. Демиелинизация, свойственная подострому склерозирующему панэнцефалиту, может быть опосредована иммунными механизмами и возникать вследствие повреждения олигодендроцитов или вторично — в результате поражения нейронов [1, 2, 6].

Патоморфологические изменения соответствуют картине хронического энцефалита, поражающего как серое, так и белое вещество мозга. Выявляются отек головного мозга, дегенерация нейронов и уменьшение их числа, появление эозинофильных внутриядерных и цитоплазматических включений в нейронах и олигодендрокитах, периваскулярная и паренхиматозная лимфоцитарная и моноклеарная инфильтрация. В сером веществе происходит демиелинизация волокон. Именно в сером веществе головного мозга развиваются первичные поражения, изменения в белом

веществе считаются вторичными. В наибольшей степени изменения выражены в коре, особенно в затылочно-теменных областях. В меньшей степени вовлечены в процесс базальные ганглии, ствол, мозжечок, спинной мозг. По мере прогрессирования заболевания развивается тотальное поражение больших полушарий и ствола. Помимо тел нейронов, вирусные антигены или геном обнаруживаются в аксонах и дендритах и могут способствовать уменьшению плотности синапсов. Вследствие взаимодействия вирусных частиц с системой микротрубочек, образующих цитоскелет клеток ЦНС, возможно формирование нейрофибрилярных клубочков, напоминающих клубочки при болезни Альцгеймера [2, 7].

Условно выделяют 4 стадии заболевания. Ранние признаки подострого склерозирующего панэнцефалита абсолютно неспецифичны: недомогание, снижение аппетита до анорексии, головокружения, головные боли. Появляются рассеянность, раздражительность, утомляемость, плаксивость. Ребенок или подросток плохо воспринимает новые знания и плохо их воспроизводит, постепенно утрачивая всякую способность к обучению — развиваются симптомы расстройства умственной деятельности, которые часто неправильно интерпретируются как переутомление, результат психологического стресса или просто как лень. У взрослых больных ослабляется память, развивается безразличие к окружающему, к людям, даже самым близким, могут появляться нарушения поведения в виде бесцельных поступков, уходов из дому, психопатоподобных реакций. Могут появляться легкие неврологические симптомы, такие как дизартрия, нарушение координации, изменение почерка, дрожание, мышечные подергивания. Первая стадия обычно продолжается 2–3 мес.

Вторая стадия характеризуется возникновением различных форм гиперкинезов в виде хореотетоза, дистонии, подергиваний всего туловища, головы, конечностей. Особенно характерны миоклонии продолжительностью 1–2 с, захватывающие конечности и мускулатуру туловища. Первоначально они возникают редко, 1 раз в день, часто при пробуждении или в начальной фазе сна. По мере прогрессирования заболевания они становятся более частыми, ритмичными (возникая каждые 3–10 с) и массивными. Наблюдается дальнейшее снижение интеллекта, появляются и медленно нарастают нарушения высших мозговых функций, пространственной ориентировки, расстройства схемы тела, нарушения праксиса (особенно апраксия одевания). Нарушения зрения могут быть обусловлены фокальным хориоретинитом, атрофией зрительных нервов (II), корковой слепотой. В конце второй стадии присоединяются эпилептические припадки, чаще всего атонические, атаксия, пирамидные нарушения, нарушения речи. В среднем через 6 мес после начала заболевания развиваются деменция, спастический тетрапарез, слепота.

В дальнейшем по мере прогрессирования болезни (третья стадия) гиперкинезы ослабевают, однако начинают нарастать явления паркинсонизма и дистонические нарушения. Больной прикован к постели, контакт с ним резко ограничен. Иногда больные лишь поворачивают голову на звук или свет. Часто наблюдаются непроизвольные смех и плач, внезапные вскрикивания («крик чайки»). По мере деструкции белого вещества полушарий большого мозга развивается децеребрационная ригидность. Возникают выраженные вегетативные нарушения — сальность лица, слюнотечение, гипергидроз, вазомоторная лабильность, тахикардия, тахипноэ, гипертермия, неукротимая икота. Нередким симптомом является статическая локомоторная атаксия лобного происхождения (больной не удерживает тело в вертикальном положении).

В четвертой (терминальной) стадии перечисленные явления усугубляются. Контакт с больным невозможен. Наблюдаются мутизм, блуждающие движения глаз. Возникают сгибательные контрактуры. Постепенно развивается мозговая кома. Смерть наступает в состоянии полной обездвиженности, кахексии, маразма, чаще всего в эпилептическом статусе или вследствие интеркуррентной инфекции (чаще всего аспирационной пневмонии или уросепсиса) [1–3, 8].

Диагностика подострого склерозирующего панэнцефалита в начале развития заболевания затруднена в связи с отсутствием специфических клинических проявлений. При КТ и МРТ на ранней стадии можно не выявить изменений. Изменения при КТ в среднем появляются только через год — в виде фокальных или генерализованных изменений белого вещества мозга, позднее развивается генерализованная корковая атрофия. При МРТ изменения белого вещества выявляются уже через несколько месяцев после начала заболевания, чаще в виде гиперинтенсивных зон в лобной, височной, затылочной областях. Нередко имеются также фокальные, чаще двусторонние изменения в базальных ядрах и таламусе. На поздних стадиях заболевания может выявляться атрофия ствола и мозжечка.

При ЭЭГ регистрируются характерные для подострого склерозирующего панэнцефалита изменения: периодические (каждые 4–12 с) разряды высокоамплитудных двухфазных, трехфазных или полифазных остроконечных волн, чаще всего совпадающие с миоклоническими подергиваниями, чередующиеся с периодами подавления активности. Пароксизмальные стереотипные изменения на ЭЭГ имеют тенденцию сохраняться во время сна. На ранней стадии в лобной области может регистрироваться ритмичная  $\alpha$ -активность, в последующем может также отмечаться активность по типу пик-волна (1–3 Гц), ограниченная только лобной областью или генерализованная.

Выявление такого рода изменений служит показанием к серологическому обследованию для определения уровней противокоревых антител

в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Они необычайно высоки и, как правило, превышают титры антител при естественной коревой инфекции и тем более у привитых противокоревой вакциной. В сыворотке крови титры антител достигают 1:16 000 и более, а в ЦСЖ — 1:124–1:248. В ЦСЖ обнаруживают нормальный клеточный состав, нормальное или несколько повышенное содержание белка, повышенное содержание IgG (более 20% всего белка ЦСЖ) и олигоклональные антитела.

Эффективная схема лечения подострого склерозирующего панэнцефалита не выработана. В последние годы показан благоприятный эффект сочетанного применения противовирусного препарата инозиплекса (изопринозина) и  $\alpha$ -интерферона. Инозиплекс в дозе 25–100 мг/кг в сутки тормозит репликацию вируса и обладает иммуномодулирующим действием. Препарат приводил к улучшению или длительным ремиссиям более чем у 60–80% больных, особенно с медленным течением заболевания. Человеческий лейкоцитарный  $\alpha$ -интерферон вводится интравентрикулярно в возрастающих дозах [1–2, 9].

В 80% случаев продолжительность заболевания составляет 1–3 года. У 10% болезнь протекает более агрессивно (фульминантная форма), развитие комы и летальный исход наступают в течение 3 мес. Кроме того, встречаются и хронические формы, протекающие в течение 4–7 лет с периодически наступающими ремиссиями [8]. У больных старшего возраста заболевание чаще имеет затяжное течение. У детей, напротив, наблюдается быстрое прогрессирование заболевания, летальный исход наступает в течение года [1–2].

Рассмотрим наблюдавшийся нами случай.

Больная Т., 1981 г. рождения, поступила в ОКБ в ургентном порядке. Со слов родственников, в течение двух дней голос стал тихим, появились насильственные движения в руках, ногах, шее, туловище с искривлением положения туловища, головы, пальцев, с гримасами на лице, периодическим пучеглазием, появилось нарушение глотания. Из анамнеза: болеет в течение 9 мес, когда после перенесенного стресса появилось дрожание рук. За лечением не обращалась. Пять месяцев назад после перенесенного стресса повысилась температура тела (субфебрилитет), усилился тремор рук, присоединились тремор ног, резкое снижение зрения в правом глазу. Затем возникли онемение правой половины лица, нарушения сна, раздражительность, периодические мигрирующие головные боли. Лечилась по месту жительства с диагнозом вегетативно-сосудистая дистония, перманентно-пароксизмальное течение, выраженный астенический синдром. Месяц назад появились насильственные движения в конечностях, затем присоединились насильственные движения туловища и головы.

При объективном обследовании больной общее состояние средней тяжести. Сознание ясное.

На вопросы отвечает кивком головы или жестом руки. Экзофтальм, больше справа. Ограничены движения глазных яблок вверх и в стороны. Горизонтальный установочный нистагм. Несколько сглажена правая носогубная складка. Шум в ушах. Несистемное головокружение. Спастическая дисфония. Дисфагия. Намек на симптом Маринеску-Радовичи с двух сторон. Язык в полости рта по средней линии. Сухожильные рефлексы с конечностей равны, живые. Брюшные рефлексы торпидны. Положительный симптом Штрюмпеля с двух сторон. Тенденция к гипотонии в нижних конечностях. Гипертония по спастическому типу в левой верхней конечности. Спастическая кривошея (рис. 1). Торсионная дистония (рис. 2). Дистония верхних конечностей, преимущественно левой (рис. 3). Дистония стоп (рис. 4). Положительный симптом Барре нижний, верхний, больше слева. Координаторные пробы (пальце-носовая, коленно-пяточная) выполняет неуверенно, с интенцией с двух сторон. В позе Ромберга не проверялась. Нарушений чувствительности нет. Фиксирована на своих ощущениях.

Когнитивные функции не нарушены. Память не нарушена.

В клиническом анализе крови определяется умеренный лейкоцитоз. В клиническом анализе мочи — протеинурия. Гипокальциемия. Повышение уровня ЩФ, АЛТ, АСТ. Гормоны щитовидной железы — в пределах нормы.

В иммунограмме: лейкопения, лимфоцитоз, снижение количества CD4-лимфоцитов, повышение уровня Ig A и Ig G.

Проведены исследования крови на наличие антител к *Toxoplasma gondii* (ИФА, отрицательный результат); *Chlamidia trachomatis* (ИФА, отрицательный результат), а также *Cytomegalovirus* (ПЦР, отрицательный результат); *Herpes simplex virus 1 type* (ПЦР, отрицательный результат); *Herpes simplex virus 2 type* (ПЦР, отрицательный результат), *Epstein-Barr virus* (ПЦР, отрицательный результат).

Титр противокоревых антител в сыворотке крови 1:8192.

На ЭЭГ выявлены умеренные изменения диффузного характера с преобладанием  $\alpha$ -активности с ирритативными нарушениями.



Рис. 1. Состояние спастической кривошеи

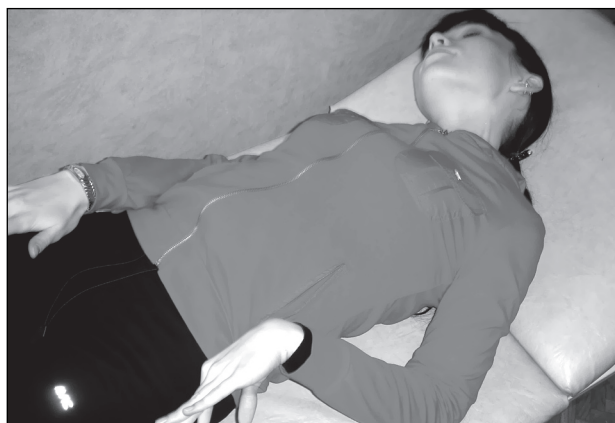


Рис. 2. Мультифокальная мышечная дистония (торсионная дистония, спастическая кривошея, дистальная дистония верхних конечностей)



Рис. 3. Мышечная дистония левой кисти



Рис. 4. Мышечная дистония обеих стоп

На рентгенограммах шейного отдела позвоночника в прямой и боковой проекции определяется лестничная нестабильность (антелистез до 2 мм) С3, С4, С5, антелистез С23–4 мм, S-образный сколиоз шейного отдела позвоночника. Аномалия Киммерли в С2–С3 и С7, оссификаты (возможно, исход давней травмы).

На ЭМГ регистрируются признаки высокой мышечно-тонической биэлектрической активности в различных мышечных группах конечностей, шеи, туловища (рис. 5).

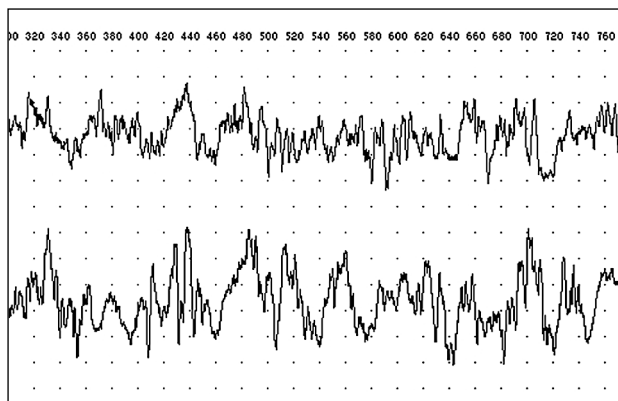


Рис. 5. ЭМГ с левой верхней конечности (вверху — *m. biceps brachii*, внизу — *m. triceps brachii*) отражает мышечный спазм и двигательное беспокойство

При проведении КТ шейного отдела позвоночника — признаки его кифосколиотической деформации; антелистез С5; аномалия Киммерли слева, остеохондроз; застарелые переломы остистых отростков С2, С3, С7.

При проведении МРТ головного мозга: от подкорковых ядер с двух сторон (скорлупа, бледные шары), ножек мозга визуализируется симметричное повышение мр-сигнала на Т2ви. Таламо-гипофизарная зона без особенностей. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система симметрична, несколько расширены боковые же-

лудочки. Субарахноидальное пространство конвексальной поверхности лобно-теменной области, межполушарная, силвиевы щели умеренно расширены. В основной пазухе слева определяется кистозное образование размерами 15×13 мм, производящее на Т2ви повышенный мр-сигнал. Паравертебрально на уровне С2 определяется кистовидное образование размерами 11×9 мм, вероятно, связанное с содержимым позвоночного канала.

Проведено УЗИ сердца, органов ЖКТ, почек, мочевого пузыря, органов малого таза, щитовидной железы. Заключение: Пролабирование митрального клапана 2-й ст. с митральной регургитацией 2-й ст. Признаки хронической диффузной патологии паренхимы печени. Признаки дискинезии желчного пузыря. Спленомегалия. Признаки портальной гипертензии. Признаки хронического двустороннего пиелонефрита. Признаки цистита. Признаки диффузной патологии щитовидной железы с узлообразованием в левой доле.

Большая осмотрена терапевтом, заключение: метаболическая кардиомиопатия; пролабирование митрального клапана 2-й ст., регургитация 2-й ст. СН 0-й ст; аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием слева. Заключение окулиста: миопия слабой степени обоих глаз; отоларинголога: данных о ЛОР-патологии нет.

Был поставлен клинический диагноз: подострый склерозирующий панэнцефалит (преимущественно экстрапирамидная форма) с синдромом мультифокальной мышечной дистонии. Проводилось симптоматическое лечение: цераксон, мильгамма, церебрум-композитум, преднизолон, ноофен, клоназепам, реополиглюкин, сирдалуд, эглонил, сибазон. На фоне проводимой терапии у больной отмечалось незначительное улучшение состояния.

В данном наблюдении представлен случай подострого склерозирующего панэнцефалита с преимущественным поражением подкорковых ядер и синдромом мультифокальной мышечной дистонии.

#### Литература

1. Болезни нервной системы: Руков. для врачей. В 2 томах. 4-е изд. / Под ред. Н. Н. Яхно.— М.: Медицина, 2005.— Т. 1.— 744 с., Т. 2.— 512 с.
2. Никифоров А. С., Гусев Е. И. Частная неврология: Руков. для врачей.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 768 с.
3. Штудльман Д. Р., Левин О. С. Неврология: Справочник практ. врача. 6-е изд.— М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 1020 с.
4. Hanna J., Messer R., Procopis P. Subacute sclerosing panencephalitis // Austr. Paediatr. Surveil. Unit Sixth An. Report.— 1998.— P. 17–18.
5. Ада Г. Вакцины и вакцинация. Обзорная статья / Под ред. Я. Маккая, Ф. Розена // Междунар. неврол. журн.— 2002.— № 1.— С.
6. Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis / T. Inoue, R. Kira, F. Nakao et al. // Arch. Neurol.— 2002.— Vol. 59.— P. 822–827.
7. Neurodegenerative mechanisms in subacute sclerosing panencephalitis / M. Hayashi, N. Arai, J. Satoh et al. // J. Child. Neurol.— 2002.— Vol. 17.— P. 725–730.
8. Тиганов А. С., Снежневский А. В., Орловская Д. Д. Руководство по психиатрии. В 2 томах / Под ред. А. С. Тиганова.— М.: Медицина, 1999.— 1496 с.
9. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular  $\alpha$ -interferon / B. Anlar, K. Yalaz, F. Oktem, G. Kose // Neurology.— 1997.— Vol. 48.— P. 526–528.

Поступила 10.10.2008