

Случай из практики

Сергиенко Е.Н., Германенко И.Г.,  
Ясинская Л.И., Валькович Е.М.

Белорусский государственный медицинский университет;  
Городская детская инфекционная клиническая больница г. Минск

## Поражение нервной системы при гриппе

Грипп относится к острым респираторным вирусным инфекциям и характеризуется преимущественным поражением верхних дыхательных путей [1]. Однако клиническая картина гриппозной инфекции не ограничивается гипертермическим и катаральным синдромом в виде кашля, заложенности носа с последующим необильным отделяемым, боли в горле. Среди других проявлений гриппа могут наблюдаться: геморрагический (геморрагическая или петехиальная сыпь на коже, носовые кровотечения) и болевой синдром (артралгии, миалгии, головная боль, боль в глазах), явления менингизма (за счет нарушения циркуляции), энцефалитические нарушения (сонливость или возбуждение, расстройство сознания, судороги). Основная проблема гриппа как тяжелой инфекции заключается в возможности развития осложнений и гипертонических форм инфекции за счет действия вируса на эндотелий сосудов, что приводит к генерализованной сосудистой реакции организма и клинически проявляется поражением различных органов и систем организма. Осложнения при гриппе могут быть специфического (в результате действия вируса) и неспецифического (присоединение или активизация бактериальной инфекции) характера, легочные (пневмонии, плевриты, абсцессы и т. д.) и внелегочные (острый средний отит, синусит, инфекции мочевыводящих путей, синдром Рейе, миозит, миокардит, перикардит, острый поперечный миелит, менингит, энцефалит, синдром Гийена-Барре, острая некротизирующая энцефалопатия, обострение или декомпенсация любых предшествующих хронических заболеваний) [1, 12].

Мнения ученых относительно развития тех или иных осложнений неоднозначны [8, 9, 10, 11, 13]. Так поражения нервной системы при гриппе до сих пор являются одной из редких и малоизученных нозологических форм инфекционной патологии. Поэтому при постановке клинического диагноза существуют определенные трудности.

Поражения головного мозга при гриппе чаще всего рассматриваются как его осложнение, и по разным источникам частота их колеблется в широких пределах от 0,5% до 30% [2, 6, 7]. Вирус гриппа является пневмотропным и эпителиотропным вирусом, а также обладает специфическими токсическими свойствами, что проявляется избирательным действием токсинов на рецепторы сосудов (в том числе головного мозга) и подтверждает его вазотропность [2, 5]. Вместе с тем вирус гриппа не является нейротропным, поэтому не может быть достоверным этиопатогеном, вызывающим воспаление вещества (паренхимы) головного мозга [3, 5, 14]. Однако полностью исключить первичное поражение головного мозга вирусом гриппа не всегда возможно, особенно если учитывать, что эпителий желудочков биологически близка к эпителию бронхов и при поврежденном гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) патогенетическая значимость его эпителиотропности резко повышается [2, 7].

Клинические проявления поражений головного мозга при гриппе должны оцениваться в динамике. В большинстве случаев при постановке диагноза возникают определенные трудности, так как неврологическая симптоматика у детей может быть как бы переходной между энцефалической реакцией, ин-

фекционно-токсической энцефалопатией и энцефалитом. Эти разнообразные по клиническим и морфологическим данным процессы складываются из неспецифических изменений в виде нарушения гемо- и ликвородинамики, ишемических повреждений нервных клеток, демиелинизации, реактивного разрастания глии и специфических изменений, обусловленных нахождением возбудителя или продуктов его жизнедеятельности в определенных структурах центральной нервной системы (ЦНС), а также реакциями на него со стороны макроорганизма [4, 7].

Ряд исследователей расценивают церебральные нарушения при гриппе как токсико-геморрагический энцефалит, который по срокам возникновения может быть ранним (на высоте заболевания во время лихорадочного периода) и поздним (после угасания основных симптомов заболевания), а в зависимости от локализации: корковым, корково-подкорковым, верхнестволовым и стволовым [2, 4, 7]. Согласно другим авторам, клинические проявления со стороны нервной системы при гриппе необходимо расценивать как инфекционно-токсическую энцефалопатию или энцефалические реакции [8, 11].

На основе комплексного клинического, вирусологического и морфологического анализа выделены несколько патогенетических механизмов поражения ЦНС при гриппе: гемо- и ликвородинамические нарушения без признаков прямого вирусного воздействия, поражения головного мозга на фоне генерализованной вирусной инфекции и изолированные поражения головного мозга [7]. Это свидетельствует о принципиальной возможности развития при гриппе поражения вещества головного мозга, особенно при длительном течении процесса.

На начальных этапах заболевания возникают трудности в дифференциальной диагностике энцефалита с энцефалической реакцией. Энцефалическая реакция относится к неспецифическим синдромам поражения нервной системы, характеризующимся общемозговыми нарушениями в виде судорожного или делириозного синдромов. Обычно возникает у детей при вне-мозговых инфекционных заболеваниях или различных токсических состояниях [2, 7, 8]. Это временное, преходящее состояние, длящееся в среднем 2-3 дня. При этом нет этиологической специфичности, нет ограничений по возрасту и отсутствует стойкий неврологический дефицит. Как правило, причиной данных состояний являются церебральные гемодинамические расстройства с повышением сосудистой проницаемости и гипоксией [2]. Так как эти состояния преходящие и ограничены двумя синдромами (генерализованные судороги или делирий), то нет необходимости применять этот термин, поэтому мы им пользуемся редко.

Считается, что при отсутствии данных о воспалении по данным нейровизуализации, плеоцитоза или олигоклональных антител класса IgG в ликворе лучше использовать термин «энцефалопатия» [6]. Инфекционно-токсическая энцефалопатия представляет собой синдром, характеризующий острую церебральную недостаточность, т. е. неспособность головного мозга обеспечить центральную регуляцию функций организма. У инфекционных больных может быть вызвана нарушением кровотока, ликвородинамики и метаболизма интоксикацией на фоне инфекционного заболевания или нарушением функций выделительных органов. Основным клиническим проявлением острой церебральной недостаточности является нарушение сознания, иногда даже критическое. Оно сопровождается гипоксией и отеком — набуханием мозга с нарушением жизненно важных функций.

Термин «инфекционно-токсическая энцефалопатия» в основном применяется в случаях, когда у ребенка на фоне инфекции, интоксикации, в том числе и гриппозной, прогрессируют (более трех суток) церебральные нарушения, которые не укладываются в клинику энцефалита, так как нет воспаления, а следовательно, и возбудителя в мозге.

Под энцефалитом понимают воспаление вещества головного мозга. Воспалительные изменения нейронов и нервных волокон должны быть вызваны непосредственным воздействием возбудителя и должны включать все нарушения, характерные для воспаления [7, 14]. При этом степень поражения клеток может быть различной и порой зависит от свойств конкретного штамма микроорганизма, его генетических свойств, его вирулентности, количества, а также функционального состояния нейронов [12].

Однако к группе энцефалитов также относят и поражения головного мозга, обусловленные инфекционным, аллергическим или токсическим повреждением стенок сосудов, когда отсутствуют признаки истинного воспалительного процесса, а дистрофические изменения нервных клеток наступают вторично вследствие нарушения гемодинамики и ликвороциркуляции, так как токсины продуцируются вирусами и их воздействие может приравниваться к вирусемии [2, 4, 6, 8, 13]. Вместе с тем при изучении энцефалитов все более значимой становится концепция тропизма вирусов, возможно, обусловленного взаимодействием многих факторов. Одним из них является наличие у нервной клетки специфических рецепторов, входящих в соприкосновение с вирусом и способствующих прикреплению его к плазматической мембране клеток [7]. Кроме того, повреждение нервной системы зависит от степени нарушения проницаемости ГЭБ, чему способствует не только текущая инфекция, но и компрометированность ЦНС до эпизода болезни (перинатальные поражения, черепно-мозговая травма и др.). В то же время точные механизмы преодоления ГЭБ некоторыми возбудителями до сих пор остаются не до конца изученными. Повреждающий эффект оказывают также иммунные комплексы, образующиеся на антигенный комплекс при взаимодействии возбудителя с компонентами миелина, что приводит к деструкции миелина и усугубляется токсическим воздействием вируса гриппа непосредственно на сосуды головного мозга, способствующим демиелинизации.

В структуре клинической картины энцефалитов выявляются такие синдромы, как общеинфекционный, менингеальный, ликвородинамический и самое главное – стойкие очаговые неврологические симптомы, хотя в каждом отдельном случае могут преобладать любые из этих нарушений [4]. Очевидно, что для клинической характеристики воспаления в пределах ЦНС ведущую роль играют цитологические исследования ликвора. Поэтому при наличии плеоцитоза в ликворе, гипо- либо гиперпротеинрамии, увеличении содержания глюкозы диагноз «энцефалит» не сложен. При отсутствии изменений в ликворе в некоторых случаях возникают затруднения в постановке диагноза и тем самым повышается роль данных электроэнцефалографии (ЭЭГ), компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ) головного мозга.

По мнению В.А. Цинзерлинга, исходя из современных представлений о сущности воспаления, диагностика которого возможна при наличии разнообразных альтеративных, экссудативных и пролиферативных реакций различной степени выраженности, диагноз «менингит и энцефалит» мог бы трактоваться более расширенно и даже включать все наблюдения, в которых любой биологический возбудитель, определяемый в пределах ЦНС, вызывал хотя бы минимальную воспалительную реакцию со стороны макроорганизма. Однако определить клинически эту минимальную воспалительную реакцию практически невозможно, поэтому такой подход не приветствуется клиницистами и не применяется на практике.

Таким образом, приведены критерии постановки диагнозов «энцефалит», «энцефалопатия», «энцефалическая реакция», но в своей практической работе врачам не всегда бывает просто установить тот или иной диагноз. Приводим собственное клиническое наблюдение поражения нервной системы в виде энцефалита на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)-swine.

Ребенок Р., 15 лет, поступил в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» на 3-и сутки от начала заболевания с жалобами на головную боль, головокружение, общую слабость, нарушения речи.

Из анамнеза болезни установлено, что пациент заболел 22.01. с повышением температуры до фебрильных цифр (38,7 °С). На следующий день сохранялась фебрильная лихорадка (до 39,7 °С), плохо поддающаяся жаропонижающей терапии, появились заложенность носа, першение в горле, редкий сухой кашель. К вечеру 2-х суток болезни появились головная боль, головокружение, слабость, вялость, нарушение речи (односложная, замедленная) на фоне гипокинезии и нарушения сознания. Бригадой скорой медицинской помощи ребенок был доставлен в стационар с диагнозом «острый энцефалит?».

При поступлении в стационар состояние пациента оценивалось как тяжелое за счет неврологических нарушений. Ребенок был вялым, заторможенным, на вопросы отвечал односложно, пробы выполнял замедленно. Отмечалась головная боль в лобно-теменной области, сопровождающаяся головокружением, тошнотой. Рвоты не было. Температура 36,6 °С. Кожные покровы бледно-розовые, сыпи нет, инъекция сосудов склер. Яркая гиперемия слизистой мягкой нёба, нёбных дужек. По внутренним органам патологических изменений не выявлено. Менингеальные симптомы отрицательные. В неврологическом статусе отмечалось нарушение сознания по типу сомноленции. Со стороны черепных нервов (ЧН) – зрачки равновеликие, реакция на свет прямая и содружественная, нормальная, слабость конвергенции слева, мелкозраччатый горизонтальный нистагм в крайних отведениях, язык по средней линии. Мышечный тонус дистоничен, одинаковый с обеих сторон. Мышечная сила достаточная. Сухожильно-надкостничные рефлексы вызываются, оживлены, коленные и ахилловы низкие. Брюшные поверхностные рефлексы снижены, быстро истощаются. Координаторные пробы выполняет лежа удовлетворительно. Отмечается невыраженная ригидность затылочных мышц на фоне отсутствия симптомов Кернига и Брудзинского.

При поступлении: в общем анализе крови при нормальном содержании лейкоцитов (L 5,8 × 10<sup>9</sup>/л) выявлен относительный лимфоцитоз (54% абс. л. – 3,13 × 10<sup>9</sup>/л); изменений биохимических параметров не определялось. Была проведена люмбальная пункция с исследованием ликвора – цереброспинальная жидкость прозрачного цвета, вытекала частыми каплями, цитоз – 3 × 10<sup>6</sup>/л, нейтрофилы – 2%, лимфоциты – 98%, глюкоза – 3,68 ммоль/л, Cl – 119 ммоль/л, белок – 0,31 г/л, что свидетельствовало о раздражении мозговых оболочек с явлениями внутричерепной гипертензии.

Рентгенологическое обследование органов грудной клетки выявило данные в пользу острой респираторной инфекции; на ЭКГ – ритм синусовый, нерегулярный с частотой сердечных сокращений 54–58 уд./мин, брадикардия, вертикальное положение электрической оси сердца.

На КТ головного мозга (вторые сутки заболевания) очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено. Срединные структуры не смещены, симметричны. Желудочки, кортикальные борозды, базальные цистерны не расширены. Данных за объемные образования в полости черепа не выявлено. Нарушений целостности костей черепа нет. Заключение: КТ-признаков патологических изменений на момент осмотра не выявлено.

На 3-и сутки болезни состояние ребенка оставалось тяжелым. В сознании, вялый, гиподинамичен, на вопросы отвечал односложно. Сохранялась умеренная головная боль. Отмечалась вялость мышления, долго думал. Речь несколько дизартрична, скудная, при подсказке больной нервничал, капризничал, создавалось впечатление амнестической афазии с элементами моторной афазии. ЧН – зрачки d = s, зрачковые реакции на свет сохранены, глазодвигательных нарушений не выявлено, левая глазная

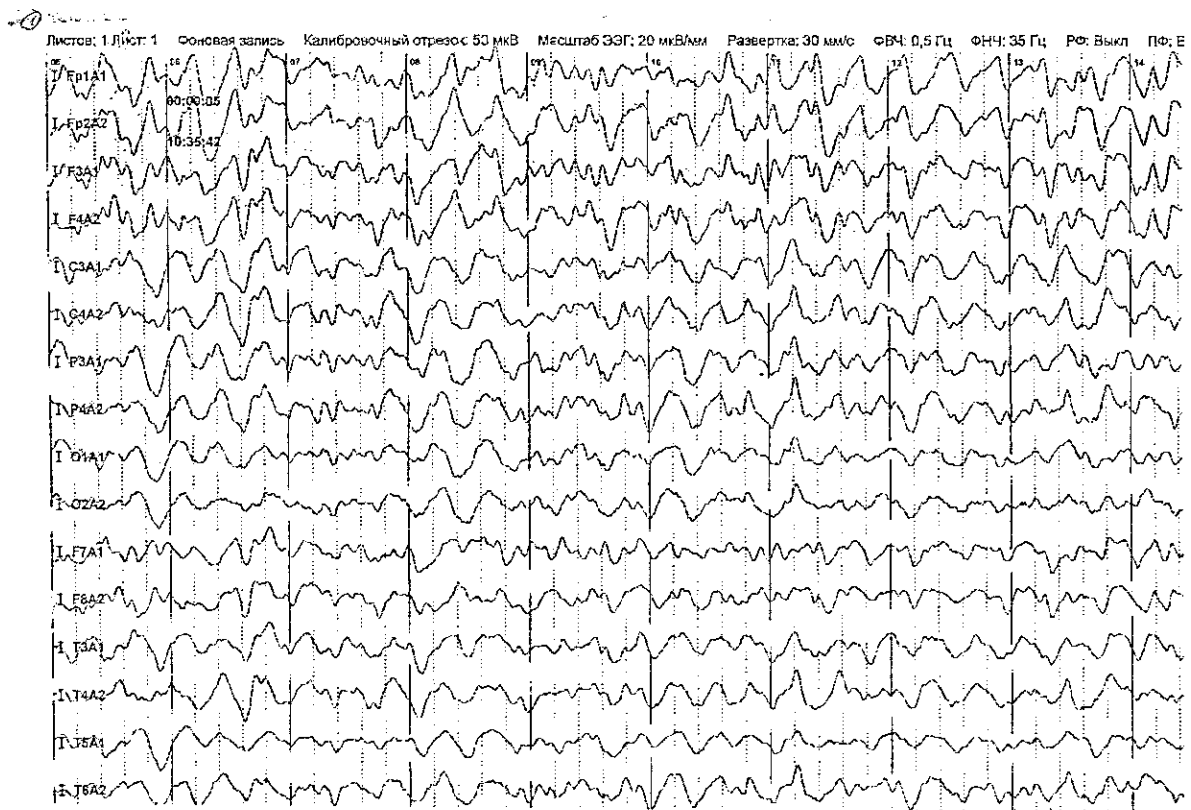


Рис. 1. ЭЭГ пациента при поступлении в стационар (3-й день болезни)

щель уже, слабость конвергенции слева, сглаженность правой носогубной складки, язык отклоняется влево. Гипомимия лица. Определяются рефлексы орального автоматизма (Маринеску-Радовича, дистанс-ментальный). Мышечная дистония. Спинальные полисинаптические рефлексы (СПР) вызываются, выше в правых конечностях, расширена зона вызывания правого коленного рефлекса, клонуса стопы ног. Патологических пирамидных рефлексов не выявлено. Брюшные рефлексы не вызываются, сопровождаются стойким белым дермографизмом. Динамические координаторные пробы выполняются удовлетворительно. Менингеальные симптомы отрицательные.

ЭЭГ (3-и сутки болезни) — дезорганизация коркового ритма с увеличением индекса тета- и дельта-волн, на протяжении 2,5 минут зарегистрировано несколько вспышек пароксизмальной активности в виде высокоамплитудных медленных волн, острых волн, комплексов «острая-медленная волна» с акцентом в лобных отведениях, больше слева, продолжительностью от 2 до 15 секунд (рис. 1). Данный тип ЭЭГ является явно патологическим и характерен для выраженной органической патологии головного мозга, что можно объяснить вовлеченностью в патологический процесс вещества головного мозга.

Таким образом, результаты клинического обследования и лабораторно-инструментальных анализов свидетельствовали о наличии у пациента поражения нервной системы в виде энцефалита.

При лабораторном обследовании больного были получены следующие результаты: при микроскопии ликвора флора не обнаружена; при обследовании ликвора, крови на герпесвирусы (ВЭБ, ВПГ, ЦМВ), энтеровирусы получены отрицательные результаты. При исследовании мазка из носоглотки на респираторные вирусы методом ПЦР выявлен антиген вируса гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)-swine.

В динамике проведена МРТ головного мозга: патологических объемных образований в полости черепа не выявлено. Смещение срединных структур нет, желудочковая система не расши-

рена, боковые желудочки симметричны. Субарахноидальные ликворные пространства не расширены. Кора и белое вещество головного мозга развиты правильно и имеют нормальную интенсивность МР-сигнала. Конвекситальные борозды большого мозга и мозжечка акцентуированы. Гипофиз нормальных размеров и формы. Дополнительных образований в области мосто-мозжечковых углов не выявлено.

При МРТ не выявлено патологических очагов в веществе головного мозга. Однако акцентуация выраженности борозд большого мозга и мозжечка может косвенно свидетельствовать о перенесенном патологическом процессе.

Постепенно на фоне проводимой терапии (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, дексаметазон, актовегин, диакарб, аспаркам, витамины группы В) отмечалась положительная динамика неврологических проявлений — ребенок становился более активным, адекватным в поведении, восстанавливалась речь. Восстановление неврологических симптомов отмечалось после 12-го дня болезни.

Неврологический статус (17-й день болезни): сознание ясное, головные боли не беспокоят. ЧН — зрачки d = s, реакция на свет прямая и содружественная хорошая, движения глазных яблок в полном объеме, язык по средней линии, сглаженность носогубной складки. Рефлексов орального автоматизма нет. Мышечный тонус физиологичный. СПР живые, d = s. Патологических пирамидных рефлексов не выявлено. Брюшные рефлексы снижены, несколько асимметричны. Координаторных нарушений нет. Менингеальные симптомы отрицательные.

ЭЭГ (16-е сутки болезни): дезорганизация коркового ритма с доминированием  $\alpha$ -ритма. Очаговых изменений и пароксизмальной активности не зарегистрировано (рис. 2).

Следует отметить, что у пациента в динамике отмечалась явная положительная динамика, выявленная как при неврологическом осмотре (17-й день болезни), так и на ЭЭГ (16-й день болезни).

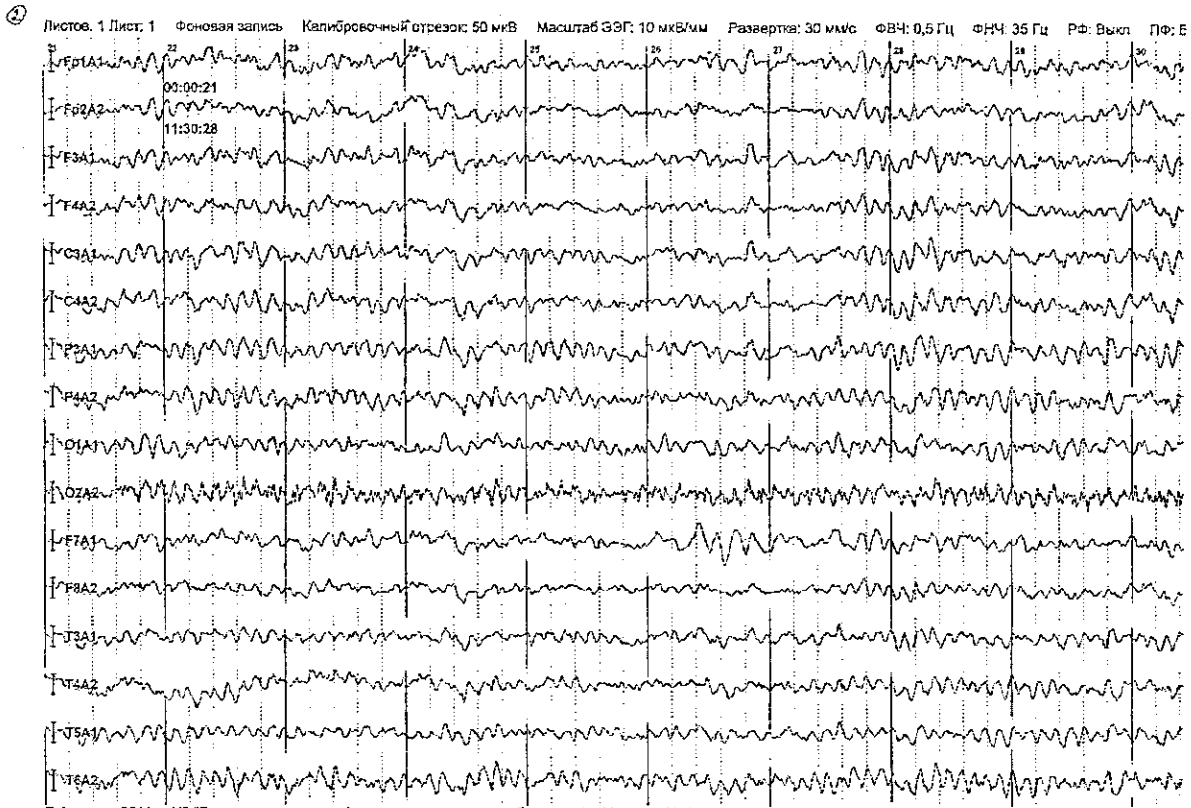


Рис. 2. ЭЭГ пациента в динамике (16-й день болезни)

На основании клинических данных, проведенных лабораторных и инструментальных обследований был выставлен клинический диагноз:

**Основной:** грипп А/Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>-swine (ПЦР полож.): ринофарингит, тяжелое течение.

**Осложнения:** энцефалит с наличием амнестической афазии, правостороннего гемисиндрома.

Пациент был выписан из стационара на 26-е сутки с клиническим выздоровлением.

Представленный нами клинический случай гриппа с развитием тяжелых неврологических проявлений показывает, с какими трудностями приходится сталкиваться при постановке диагноза. Наличие стойкой очаговой неврологической симптоматики (амнестическая афазия, элементы моторной афазии, вязкость мышления, наличие рефлексов орального автоматизма, асимметрия СПР, слабость мимической мускулатуры центрального генеза), свидетельствующей в пользу заинтересованности лобно-височной области доминантного полушария, патологические ЭЭГ-изменения дали основание для постановки диагноза «энцефалит». Отсутствие патологических изменений при исследовании ликвора, проведении компьютерной томографии головного мозга не являются основанием для его исключения. Однако именно анализ клинических, лабораторных и инструментальных (ЭЭГ) данных послужил основанием для постановки диагноза «энцефалит», и при своевременном назначении комплексного лечения изменения носили обратимый характер.

В литературе описаны подобные случаи гриппа А (Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>)-swine с клиническими проявлениями поражения нервной системы. Так, учеными из США еще в мае 2009 г. (первая пандемическая волна гриппа А ((Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>)-swine) было описано 4 случая неврологических проявлений от легкой энцефалопатии до энцефалита у детей на фоне гриппа [9, 10]. При этом авторами указывается отсутствие плеоцитоза в спинномозговой жидкости и признаков поражения паренхимы мозга при проведении радиологического исследования, что мы и наблюдали у нашего пациента.

Таким образом, несмотря на то что вирус гриппа не является нейротропным, врачи должны учитывать возможность развития осложнений в виде поражения нервной системы при гриппе.

#### Литература

1. Дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний: рук. для врачей / А.П. Козанцев [и др.]. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. 482 с.
2. Зинченко, А.П. Острые нейроинфекции у детей: рук. для врачей / А.П. Зинченко. Л.: Медицина, 1986. 320 с.
3. Копча, В.С. Грипп: пневмония или отек легких? Особенности патогенеза и лечения / В.С. Копча, А.Н. Бондаренко // Здоровоохранение. 2011. № 2. С. 44-49.
4. Лещинская, Е.В. Острые вирусные энцефалиты у детей / Е.В. Лещинская, И.Н. Мортыхиненко. М.: Медицина, 1990. 256 с.
5. Патоморфологические проявления гриппозной инфекции у детей / И.Г. Германенко [и др.] // Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний: сборник научных статей II съезда патологоанатомов Республики Беларусь, Гомель, 2011. С. 60-61.
6. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: рук. для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. М.: Медицина, 2004. 416 с.
7. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: рук. для врачей многопрофильных стационаров / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чулвина. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 448 с.
8. Цукер, М.Б. Клиническая невропатология детского возраста: рук. для врачей / М.Б. Цукер. М.: Медицина, 1985. 464 с.
9. Adolescent with neuropsychiatric symptoms associated with novel influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) virus infection / M. German-Diaz [et al.] // The Pediatric Infection Disease Journal. 2010. Vol. 29, № 6. P. 570-571.
10. Encephalopathy and aphasia associated with novel influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) virus infection / M. Douvolyannis [et al.] // 28th annual meeting of the European society for pediatric infectious diseases: book of abstracts, Nice, France, May 4-8, 2010 / ESPID. Nice, 2010. P. 768.
11. Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome in a child with pandemic H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 2009 influenza virus / D.C. Lung [et al.] // The Pediatric Infection Disease Journal. 2011. № 11. P. 998-999.
12. Pandemic H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 2009 Influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferon's / P. Osterlund [et al.] // Journal of Virology. 2010. № 3. P. 1414-1422.
13. Rellosa, N. Neurologic manifestations of pediatric novel H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> Influenza infection / N. Rellosa, K.C. Bloch, A.N. Shane // The Pediatric Infectious Disease Journal. 2011. № 1. P. 165-167.
14. Taubenberger, J.K. The pathology of influenza virus infections / J.K. Taubenberger, D.M. Morens // Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease. 2008. № 3. P. 499-522.

Дата поступления: 09.02.2012 г.