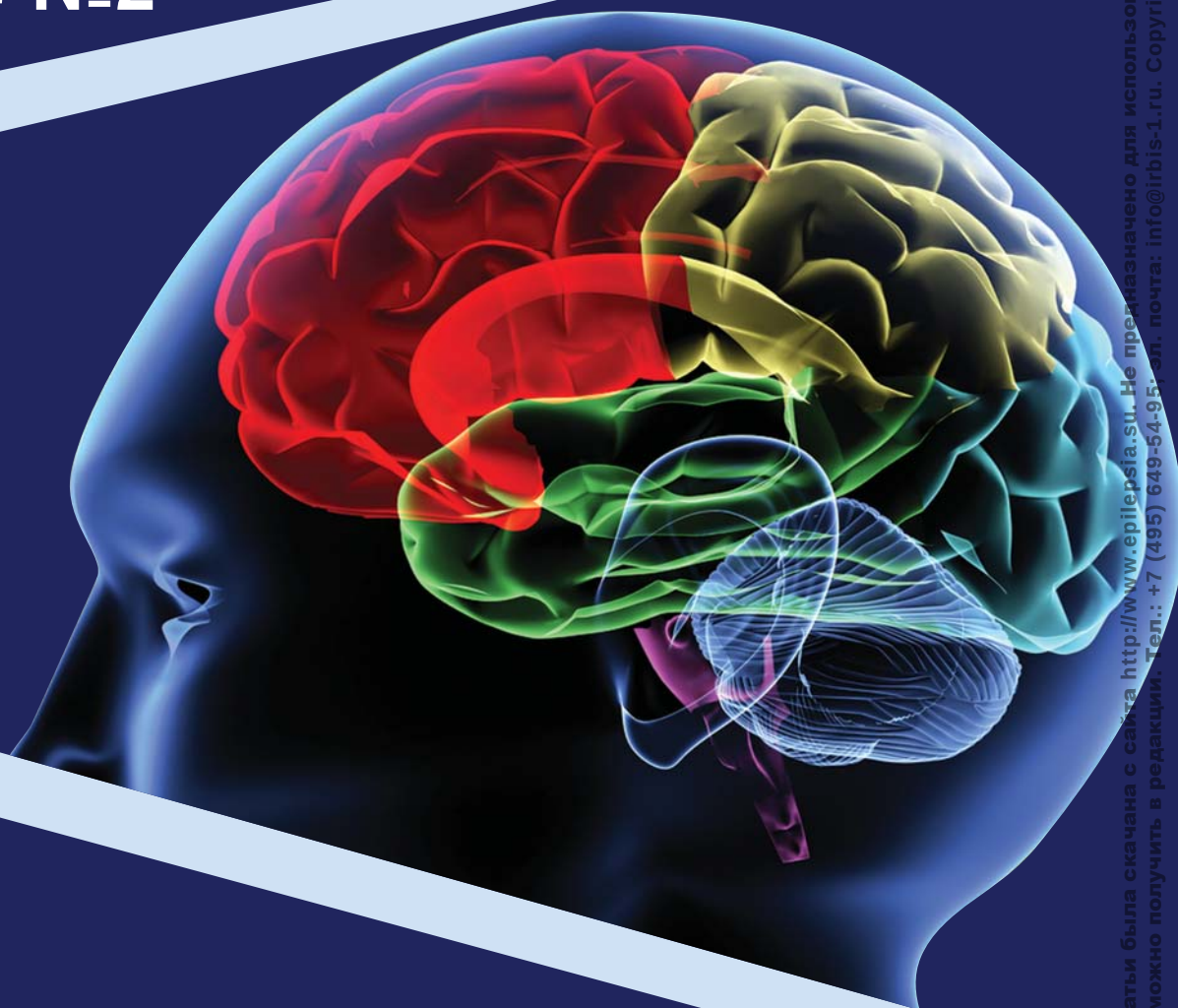


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2015 Том 7 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, факс: +7 (495) 649-54-95, почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2015 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕРПЕСВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Шнайдер Н.А.^{1,2}, Камзалакова Н.И.^{1,2}, Крыжановская С.В.¹⁻³, Панина Ю.С.^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

² Университетская клиника, неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования
мозга, Красноярск

³ Сибирский клинический центр Федерального медико-биологического агентства РФ, Красноярск»

Резюме

Цель – поиск возможных путей оптимизации диагностической помощи больным с симптоматической фокальной эпилепсией на фоне хронического параинфекционного энцефалита, ассоциированного с вирусами семейства *Herpes viridae*. **Материалы и методы.** В исследование включены 180 больных (107 женщин и 73 мужчины) в возрасте от 18 до 50 лет. Диагностические методы включали анализ объективной и субъективной неврологической симптоматики, видео-ЭЭГ-мониторинг, мультимодальные вызванные потенциалы, МРТ головного мозга, лабораторные методы (гемограмма, иммунограмма, титр антител IgG и IgM к антигенам вирусов ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВВЗ, ВГЧ-6, ВЗБ, авидность антител). **Результаты.** Рецидивирующее течение лабиального/фациального герпеса с вялотекущим течением регистрировалось у 93,1% пациентов без эпилепсии против и 95,7% пациентов с эпилепсией ($\phi=0,764$, $p>0,05$). Пациенты имели комбинированное поражение центральной и периферической нервной системы с вовлечением в патологический процесс II и VIII пар (чаще), V и VII пар краниальных нервов (реже), а также наличие хронической патологии придаточных пазух носа в виде хронического гиперпластического гайморита. У пациентов с эпилепсией суммарная концентрация основных классов иммуноглобулинов меньше по сравнению с неосложненным течением энцефалита (IgA – 1,12 г/л против 1,5 г/л; IgG – 10,3 г/л против 13,8 г/л). Это свидетельствует о высоковероятной функциональной недостаточности В-лимфоцитов и проявляется в снижении антителопродукции, способствующем медленному накоплению специфических антител, хронизации процесса, росту вирусной нагрузки и присоединению осложнений. Нарушение зрительной афферентации составило 65,5% случаев при энцефалите без эпилепсии против 62,4% при энцефалите с эпилепсией. Снижение слуховой афферентации наблюдалось реже (24,1% против 26,9% соответственно). Изменения когнитивных вызванных потенциалов выявлены в 28,7% при энцефалите без эпилепсии против 53,8% при энцефалите с эпилепсией. **Выводы.** Возможные пути оптимизации диагностической помощи больным с симптоматической параинфекционной эпилепсией включают междисциплинарный подход (невролог, нейрофизиолог, эпилептолог, иммунолог, оториноларинголог, офтальмолог, психотерапевт), исследование иммунного статуса, исследование антител к герпесвирусам, видео-ЭЭГ-мониторинг, мультимодальные вызванные потенциалы, нейропсихологическое тестирование, МРТ головного мозга с контрастированием, МР-спектроскопия медиобазальных отделов головного мозга.

Ключевые слова

Эпилепсия, вирус герпеса, иммунитет, энцефалит, диагностика, вызванные потенциалы, МРТ, иммунный статус, ИФА.

Статья поступила: 25.01.2015 г.; в доработанном виде: 05.02.2015 г.; принята к печати: 20.06.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шнайдер Н.А., Камзалакова Н.И., Крыжановская С.В., Панина Ю.С. Возможные пути оптимизации диагностической помощи больным с симптоматической эпилепсией на фоне хронического герпесвирусного энцефалита. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 2: 6-17.

PERCEIVED WAYS OF DIAGNOSTIC HELP OPTIMISATION TO PATIENTS WITH SYMPTOMATIC EPILEPSY ON CHRONIC HERPESVIRUS ENCEPHALITIS

Shnayder N.A.^{1,2}, Kamzalakova N.I.^{1,2}, Krijanovskaya S.V.¹⁻³, Panina Yu.S.^{1,2}

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetskogo of Ministry of Health of the Russian Federation

² University Clinic, Neurological Center of epileptology, neurogenetics and brain research, Krasnoyarsk

³ Siberian Clinical Center of Federal Medical Biological Agency of the RF, Krasnoyarsk

Summary

The aim of our research was search of possible ways to optimize the diagnostic care for patients with symptomatic focal epilepsy with chronic parainfectious encephalitis associated with viruses of the family Herpes viridae. **Materials and Methods.** The study included 180 patients (107 women and 73 men) aged 18 to 50 years. Diagnostic methods include analysis of objective and subjective neurological symptoms, video-EEG monitoring, multimodal evoked potentials, brain MRI, laboratory methods (hemogram, immunogram, antibody titers of IgG and IgM to antigens of viruses HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, HHV-6 and EBV, antibody avidity). **Results.** Relapsing course labial / facial herpes with subacute course was recorded in 93.1% of patients without epilepsy versus 95.7% patients with epilepsy ($\varphi=0,764$, $p>0.05$). Patients had a combined lesion of the central and peripheral nervous system involvement in the pathological process of II and VIII of the pairs (usually), V and VII pairs of cranial nerves (rarely), and the presence of chronic diseases of the paranasal sinuses in the form of chronic hyperplastic sinusitis. Patients with epilepsy, the total concentration of the major classes of immunoglobulins was smaller compared with uncomplicated encephalitis (IgA – 1,12 g/l vs. 1,5 g/l; IgG – 10,3 g/l vs. 13.8 g/l). This indicates a highly probable functional deficiency of B-lymphocytes and is manifested in the reduction antiteloпродукции that promotes slow accumulation of specific antibodies, chronic process, an increase in viral load and associated complications. Reduced visual afferentation was 65.5% cases of encephalitis without epilepsy vs. 62.4% encephalitis with epilepsy. Reduced hearing afferentation observed less frequently (24.1% vs. 26.9%, respectively). Changes in cognitive evoked potentials identified in 28.7% cases of encephalitis without epilepsy vs. 53.8% encephalitis with epilepsy. **Conclusions.** Possible ways to optimize the diagnostic care for patients with symptomatic epilepsy parainfectious include a multidisciplinary approach (neurologist, neuroscientist, epileptologist, immunologist, otolaryngologist, ophthalmologist, psychotherapist), immune status, serum antibodies to herpesviruses, video-EEG monitoring, multimodal evoked potentials, neuropsychological testing, brain MRI with contrast, MR spectroscopy mediobasal (limbic) parts of brain.

Key words

Epilepsy, herpes virus, immunity, encephalitis, diagnostics, evoked potentials, MRI, immune status, IFA.

Received: 25.01.2015; in the revised form: 05.02.2015; accepted: 20.06.2015.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shnayder N.A., Kamzalakova N.I., Krijanovskaya S.I., Panina Yu.S. Scientific analysis cinematic image epilepsy patients. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya/Epilepsy and paroxysmal conditions. 2015; 2: 6-17 (in Russian).

Corresponding author

Address: Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022.

E-mail address: naschnaider@yandex.ru (Shnayder N.A.)

Введение

Вирусами герпеса инфицировано 65–90% населения планеты. На территории России различными формами герпетической инфекции страдают около 20 млн человек [26]. Герпесвирусная нейроинфекция может представлять собой острый монофазный патологический процесс в центральной нервной системе (ЦНС), но нередко является хроническим состоянием [5,20,21] с преимущественно иммуноопосредованным поражением лимбической системы головного мозга с развитием параинфекционного аутоиммунного лимбического энцефалита [8,31,42] или гранулематозного (псевдотуморозного) лимбического энцефалита [24,27,33,45].

Первичная герпетическая инфекция идентифицируется только у 1/3 пациентов с хроническим герпесвирусным энцефалитом (ХГВЭ) [9,11]. Большинство случаев ХГВЭ регистрируется у взрослых с первично хронической рецидивирующей герпетической микст-инфекцией, являющейся серопозитивной (с наличием умеренного или высокого титра антител позднего иммунного ответа к вирусам семейства *Herpes viridae*) с момента дебюта клинической неврологической симптоматики, при этом только 6–10% этих пациентов имеют историю лабиального герпеса [48,51,52]. Длительная латенция дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса в медиобазальных отделах мозга является источником репликативных рецидивов хронической герпесвирусной нейроинфекции [12,44,50] с развитием резистентной к противосудорожным препаратам (ПЭП) симптоматической фокальной эпилепсии [10], эмоционально-волевых и когнитивных нарушений [6,37], вовлечением в патологический процесс черепных нервов. Долгосрочные наблюдения за этой группой пациентов свидетельствуют о том, что интратекальная активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета является причиной упорного и рецидивирующего течения ХГВЭ [3,48].

Биопсия мозга, серологическое исследование интратекальных антител к вирусам, детекция ДНК вируса в ликворе [52], несомненно, играют ведущую роль в диагностике острой фазы заболевания, но в связи с инвазивностью их выполнение доступно лишь в стационарных условиях [4]. ПЦР-детекция ДНК вируса в ликворе при остром течении энцефалита полезна на 10–14-й дни заболевания, а при ХГВЭ часто дает ложноотрицательные результаты [15,34,35,40]. В амбулаторных условиях для подтверждения диагноза ХГВЭ, ассоциированного с вирусами семейства *Herpes viridae*, важную роль играют: нейрорадиологические исследования (высокопольная МРТ головного мозга с контрастированием гадолинием [36,41], магнитно-резонансная спектроскопия – МР-спектроскопия) [30,38]; видео-ЭЭГ-мониторинг [2,10]; исследование титра антител раннего и позднего иммунного ответа к вирусам семейства *Herpes viridae* в сыворотке крови, включая avidность антител [22,40]; иммунологи-

ческое исследование состояния Т-клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета, цитокинового статуса [7,18,19,47].

Существует спектр вторичного иммуноопосредованного процесса, вызванного герпесвирусной микст-инфекцией ЦНС, начиная от бессимптомных случаев с диффузным поражением белого вещества головного мозга до вторичных хронически или рецидивирующе протекающих неврологических симптомов поражения серого вещества головного мозга (ХГВЭ) [25] с или без симптоматической эпилепсии [23], с поражением подкорковых ганглиев с или без экстрапирамидной симптоматики [46], с поражением черепных нервов – обонятельного, зрительного, лицевого, тройничного, кохлеовестибулярного [29,39,49].

Цель исследования – поиск возможных путей оптимизации диагностической помощи больным с симптоматической фокальной эпилепсией на фоне хронического параинфекционного энцефалита, ассоциированного с вирусами семейства *Herpes viridae*.

Материалы и методы

Исследование одобрено на заседании Этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого и осуществлялось на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО и неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники в 2010–2014 гг. в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (номер гос. регистрации – 0120.0807480). Набор больных осуществлялся согласно методам стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения. **Критерии включения:** жители Красноярска и Красноярского края, русскоговорящие, возраст – от 18 до 50 лет, верифицированный диагноз – ХГВЭ, лабораторное подтверждение хронической микст-инфекции, вызванной вирусами семейства *Herpes viridae* (ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-6, ВЭБ, ВВЗ, ЦМВ). **Критерии исключения:** жители других регионов РФ, ближнего и дальнего зарубежья, выраженные когнитивные нарушения, отягощенный преморбидный фон (аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания), нежелание пациентов выполнять протокол исследования.

Нами активно обследовано 180 больных: женщин – 107 (59,5±3,7%), мужчин – 73 (40,6±3,7%). Возраст варьировал от 18 до 47 лет, медиана – 34 [24; 42] года (для женщин – 37 [27,5; 43] лет, для мужчин – 27 [22; 37] лет). Общая выборка была разделена на две группы наблюдения. Критерии включения в 1-ю группу: ХГВЭ, не осложненный симптоматической фокальной эпилепсией. Критерии включения во 2-ю

группу: ХГВЭ, осложненный симптоматической фокальной эпилепсией. В 1-ю группу включено 87 больных ($68,9 \pm 5,0\%$ женщин и $31,1 \pm 5,0\%$ мужчин), медиана возраста – 37 [24; 42] лет (для женщин – 39 [29; 42] лет, для мужчин – 36 [23; 43] лет). Во 2-ю группу включено 93 больных ($50,6 \pm 5,2\%$ женщин и $49,5 \pm 5,2\%$ мужчин), медиана возраста – 31 [22; 41] год (для женщин – 36 [24; 43] лет, для мужчин – 27 [22; 34] лет). Группы наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту больных и объему выборки ($p > 0,05$).

Объем исследования: анализ жалоб, анамнеза, неврологический и соматический статус, нейрофизиологические методы – видео-ЭЭГ-мониторинг, электроэнцефалограф ЭЭГА-21/24, «Медиком МТД» (Медиком, Россия); полимодальные ВП, компьютерный комплекс «Нейро МВП» (Нейрософт, Россия); нейрорадиологические методы (МРТ высокопольная с контрастированием, Magnetom Symphony Maestro class 1,5 Tc, Siemens, США; Magnetom Espree 1,5 Tc, Siemens, США), лабораторные методы (гемограмма, иммунограмма, титр антител IgG и IgM к антигенам вирусов ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВВЗ, ВГЧ-6, ВЭБ, авидность антител). Результаты исследования вносились в «Индивидуальную карту больного», разработанную нами в соответствии с целью и задачами настоящего исследования. При составлении разделов карты учитывались возможность оценки результатов исследования при динамическом наблюдении.

Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и ошибок долей. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и квартилей – Me (Q25; Q75). Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро – Уилкса. В качестве характеристики границ ожидаемых отклонений рассчитывался 95%-й доверительный интервал. Статистическую значимость различий определяли, используя непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения параметрических (количество нормально распределенных признаков) данных в группах наблюдения применяли t-критерий Стьюдента и Фишера. Межгрупповое сравнение значимости при непараметрическом распределении связанных клинических и параклинических параметров проводилось с помощью парного критерия Уилкоксона, а при несвязанных выборках – критерия Манна-Уитни. Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего эффекта использовали критерий ϕ^* – угловое преобразование Фишера (критерий Фишера). С помощью критерия оценивали статистическую значимость различий между процентными долями двух выборок. Критический уровень значимости определен при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью лицензионных пакетов прикладных программ Statistica v. 8.0 (StatSoft, Inc, США).

Результаты и их обсуждение

Субъективная неврологическая симптоматика. Частыми жалобами больных с ХГВЭ в 1-й и 2-й группах наблюдения были жалобы, характерные для иммунодефицитного синдрома: хроническая усталость и недомогание ($90,8 \pm 3,1\%$ против $97,9 \pm 1,5\%$; $\phi = 2,139$, $p < 0,05$), диффузные головные боли ($65,5 \pm 5,1\%$ против $62,4 \pm 5,0\%$; $\phi = 0,436$, $p > 0,05$), головокружение ($31,03 \pm 4,9\%$ против $33,4 \pm 4,9\%$; $\phi = 0,329$, $p > 0,05$), персистирующий субфебрилитет со снижением толерантности к обычным физическим нагрузкам и потливостью ($49,4 \pm 5,4\%$ против $95,7 \pm 2,1\%$; $\phi = 7,811$, $p < 0,001$), нечеткость и расплывчатость зрения, некорректируемые очками ($71,3 \pm 4,9\%$ против $78,5 \pm 4,3\%$; $\phi = 1,113$, $p > 0,05$), нарушение слуха ($26,5 \pm 4,7\%$ против $34,4 \pm 4,9\%$; $\phi = 1,167$, $p < 0,05$), ушной шум ($16,1 \pm 3,9\%$ против $16,1 \pm 3,8\%$; $\phi = 0,0$, $p > 0,05$), рецидивирующий лабиальный герпес ($93,1 \pm 2,7\%$ против $95,7 \pm 2,1\%$; $\phi = 0,764$, $p > 0,05$), снижение умственной работоспособности ($49,4 \pm 5,4\%$ против $95,7 \pm 2,1\%$; $\phi = 7,811$, $p < 0,001$), потливость и зябкость кистей и стоп ($58,6 \pm 5,3\%$ против $69,9 \pm 4,8\%$; $\phi = 1,582$, $p < 0,05$), эмоциональная лабильность ($97,7 \pm 1,6\%$ против $97,9 \pm 1,5\%$; $\phi = 0,47$, $p > 0,05$). Все пациенты 2-й группы (100%) предъявляли жалобы на эпилептические приступы.

Таким образом, более выраженная субъективная неврологическая симптоматика отмечалась у пациентов с ХГВЭ, осложненным симптоматической эпилепсией, по сравнению с пациентами с неосложненным ХГВЭ. У всех пациентов 1-й и 2-й групп отмечалось первично-хроническое течение ХГВЭ. При этом при динамическом диспансерном наблюдении в НЦ УК за период 2010-2014 гг. у пациентов обеих групп объективно регистрировались обострения лабиального/фациального герпеса ($93,1 \pm 2,7\%$ и $95,7 \pm 2,1\%$; $\phi = 0,764$, $p > 0,05$) с вялотекущим течением. У большей части пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения ($74,7 \pm 4,7\%$ и $65,6 \pm 4,9\%$; $\phi = 1,167$, $p > 0,05$) обострение лабиального/фациального герпеса было сезонным, что, вероятно, обусловлено нарастанием выраженности иммунодефицитного состояния в зимне-весенний период года.

Объективная неврологическая симптоматика. У пациентов 1-й группы чаще выявлялись: признаки двухсторонней асимметричной невропатии зрительных нервов ($60,9 \pm 5,2\%$), глазодвигательные нарушения (слабость конвергенции – $43,7 \pm 5,3\%$, диплопия – $33,3 \pm 5,1\%$, нистагм – $42,5 \pm 5,3\%$). В $26,4 \pm 4,7\%$ случаев выявлялись признаки асимметричного двухстороннего поражения ветвей V нерва, а в $10,3 \pm 3,3\%$ случаев поражение было односторонним. Реже встречались поражение VII нерва ($8,1 \pm 2,9\%$) и VIII нерва ($26,4 \pm 4,7\%$).

Сходная картина наблюдалась и во 2-й группе со статистически значимым различием по сравнению с 1-й группой поражением зрительного нерва ($83,9 \pm 3,8\%$ против $67,8 \pm 5,0\%$, $\phi = 2,554$, $p < 0,01$), а так-

же двусторонним поражением кохлео-вестибулярного нерва ($21,5 \pm 4,3\%$ против $10,3 \pm 3,3\%$; $\varphi=2,085$, $p<0,05$). Выявлено параллельное вовлечение в патологический процесс периферических нервов в виде хронической периферической вегето-сенсорной полинейропатии нижних ($76,3 \pm 4,4\%$ против $65,5 \pm 5,1\%$; $\varphi=1,602$, $p>0,05$) и верхних конечностей ($69,9 \pm 4,8\%$ против $55,2 \pm 5,3\%$, $\varphi=2,045$, $p<0,05$).

В целом показано, что при неосложненном (1-я группа) и осложненном течении (2-я группа) ХГВЭ отмечалось комбинированное поражение ЦНС и ПНС с вовлечением в патологический процесс II и VIII пар (чаще), V и VII пар краниальных нервов (реже), а также наличие хронической патологии придаточных пазух носа в виде хронического гиперпластического гайморита ($83,9 \pm 3,9\%$ в 1-й группе против $88,2 \pm 3,4\%$ во 2-й, $p>0,05$) и этмоидита ($26,4 \pm 4,7\%$ против $29,0 \pm 4,7\%$, $p>0,05$). Признаки хронического мастоидита выявлены лишь в $3,5 \pm 2,0\%$ и $5,4 \pm 2,3\%$ случаях соответственно ($p>0,05$). Лишь в $2,2 \pm 1,5\%$ случаев во 2-й группе при МРТ-сканировании в проекции через Гассеров узел были выявлены признаки умеренных глиозно-атрофических изменений волокон тройничного нерва, но без значимого глиоза самого узла, что объясняет отсутствие неврологической симптоматики невралгии V нерва у наблюдаемых нами пациентов.

Лабораторные данные. Общим изменением гемограммы для 1-й и 2-й групп наблюдения по сравнению с контролем являлся агранулоцитарный сдвиг лейкоцитарной формулы: относительный лимфоцитоз (у здоровых $30,5\%$, в 1-й группе $37,0\%$ против $41,6\%$ во 2-й группе; $p<0,05$) и моноцитоз (у здоровых $6,0\%$, в 1-й группе $6,8\%$ против $10,3\%$ во 2-й группе; $p<0,05$ и $p<0,001$ для 1-й и 2-й групп по сравнению с контролем соответственно); снижение процента палочкоядерных (у здоровых $3,0\%$, в 1-й группе $1,0\%$ против $0,0\%$ во 2-й группе; $p<0,001$) и сегментоядерных нейтрофилов (у здоровых $59,0\%$, в 1-й группе $51,0\%$ против $46,0\%$ во 2-й группе; $p<0,001$). Во 2-й группе также отмечалось статистически значимое уменьшение количества эозинофилов ($1,6\%$) в периферической крови как по отношению к показателю здоровых лиц ($2,5\%$, $p<0,001$), так и пациентов 1-й группы ($2,3\%$, $p<0,05$).

Анализ иммунного статуса свидетельствовал о значительных отличиях исследованных параметров как по отношению к контролю, так и в группах между собой: в 1 и 2 группах выявлен абсолютный лимфоцитоз (у здоровых $1,85 \times 10^9/\text{л}$, в 1-й группе $2,15 \times 10^9/\text{л}$ против $2,48 \times 10^9/\text{л}$ во 2-й группе; $p<0,001$), относительный (у здоровых $62,5\%$, в 1-й группе $71,0\%$ против $73,3\%$ во 2-й группе; $p<0,001$) и абсолютный Т-лимфоцитоз (у здоровых $1,14 \times 10^9/\text{л}$, в 1-й группе $1,61 \times 10^9/\text{л}$ против $1,75 \times 10^9/\text{л}$ во 2-й группе; $p<0,001$). В 1-й и 2-й группах наблюдался дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций: снижение процента CD4-клеток ($39,0\%$ в 1-й группе против $45,5\%$ в груп-

пе контроля и $34,0\%$ во 2-й группе; $p<0,05$) при увеличении CD8-лимфоцитов ($33,0\%$ в 1-й группе против $20,1\%$ в группе контроля и $38,2\%$ во 2-й группе; $p<0,001$). В 1-й и 2-й группах соответственно указанным изменениям субпопуляций Т-лимфоцитов менялось и соотношение CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс – ИРИ): показатель был меньше контрольного (у здоровых $1,53$, в 1-й группе $1,12$ против $0,84$ во 2-й группе; $p<0,001$). Таким образом, более выраженное нарушение дифференцировки субпопуляций Т-клеток отмечалось у больных ХГВЭ, осложненным симптоматической эпилепсией (2-й группа). Процент CD8-лимфоцитов был выше, а соотношение CD4+/CD8+ ниже соответствующих параметров больных с неосложненной эпилепсией ХГВЭ (1-й группа).

Способность клеток периферической крови к фагоцитозу (по ФИ) статистически не отличалась от таковой у здоровых лиц ($p>0,05$), но функциональная активность фагоцитов (по ФЧ) снижалась по сравнению с контролем (у здоровых $6,0$, в 1-й группе $5,1$ против $4,6$ во 2-й группе; $p<0,01$). Показано статистически значимо меньшая концентрация в периферической крови IgA (в 1-й группе $1,5$ г/л против $1,12$ г/л во 2-й группе; $p<0,001$) по сравнению с контрольной группой ($2,9$ г/л), что отрицательно сказывается на «защите» слизистых оболочек верхних дыхательных путей, включая верхние дыхательные пути и придаточные пазухи носа (один из главных путей распространения герпес-вирусной инфекции в ЦНС). Если в 1-й группе наблюдалось умеренное увеличение в крови уровня IgG ($13,8$ г/л), то во 2-й группе концентрация IgG ($10,3$ г/л) была статистически значимо ниже как контрольного показателя (у здоровых $11,95$ г/л; $p<0,01$), так и параметра группы сравнения ($p<0,001$). Резюмируя, следует отметить, что выявленные изменения показателей периферической крови характерны для вирусной инфекции и подтверждают ее наличие в обеих группах больных. Если в группе с неосложненным течением ХГВЭ относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов и суммарное антителообразование было на уровне здоровых, то у пациентов с осложненным симптоматической эпилепсией ХГВЭ при сохранении количества CD19-клеток суммарная концентрация основных классов иммуноглобулинов значительно ниже, что свидетельствует о высоковероятной функциональной недостаточности В-лимфоцитов и проявляется в снижении антителопродукции, способствующем медленному накоплению специфических антител, хронизации процесса, росту вирусной нагрузки и присоединению осложнений, включая симптоматическую эпилепсию.

Исследование периферической крови больных методом ИФА выявило у 100% пациентов обеих групп специфические антитела класса G к ВПГ-1: низкий титр IgG к ВПГ-1 чаще встречался при неосложненном течении ХГВЭ ($55,8\%$ случаев), а высокий титр ($73,3\%$) – при присоединении симптоматической эпилепсии.

Обнаружение у части больных в 1-й и 2-й группах (16,3% против 17,8%, $p>0,05$) IgM к ВПГ-1 свидетельствовало об обострении на момент обследования хронической инфекции. Большинство больных 1-й группы (93,1%) и все пациенты (100%) 2-й группы имели антитела класса G к ЦМВ. Обострение хронической ЦМВ-инфекции было выявлено лишь в небольшом количестве наблюдений в 1-й и 2-й группах сравнения (IgM к ЦМВ – 4,7% против 13,3%, $p<0,01$). Маркеры обострения и активной репликации ВЭБ, включая IgM к вирус-капсидному антигену (VCA) и IgG к раннему антигену (EA), были обнаружены у 1/5 больных с неосложненным течением ХГВЭ (21,3%) и почти у четверти пациентов с осложненным симптоматической эпилепсией (24,4%), $p<0,05$. Статистически значимо чаще во 2-й группе по сравнению с 1-й группой выявлялись и специфические антитела в высоком титре к VCA IgG (71,1% против 44,2%, $p<0,001$) и к нуклеарному антигену IgG (60,0% против 34,9%, $p<0,001$) ВЭБ. Таким образом, наличие специфических антител к вирусам герпеса в крови в сочетании с клиникой ХГВЭ подтверждает известную нейтропность данной группы возбудителей и свидетельствует о хронической рецидивирующей герпес-вирусной микст-инфекции. Большая частота встречаемости высоких титров IgG к ВПГ-1, ЦМВ, ВЭБ отмечена у пациентов с симптоматической эпилепсией, что характеризует более высокую у них вирусную нагрузку по сравнению с больными с неосложненной эпилепсией ХГВЭ и свидетельствует о длительном инфекционном процессе [13].

Видео-ЭЭГ-мониторинг. В 1-й группе не зарегистрировано ни одного случая эпилептиформной активности. Во 2-й группе на фоне противоэпилептической терапии в 88,2±3,3% случаев регистрировалась интериктальная фокальная эпилептиформная активность, что, вероятно, обусловлено длительной персистенцией вирусов семейства *Herpes viridae* в ЦНС и подтверждено результатами иммунологических и серологических исследований. Таким образом, длительная персистенция герпетической инфекции в ЦНС являлась фактором риска резистентности эпилептических приступов к фармакотерапии антиконвульсантами.

Зрительные вызванные потенциалы на реверсивный шахматный паттерн. По данным анализа ЗВП РШП в 1-й и 2-й группах выявлено нарушение зрительной афферентации (65,5±5,1% против 62,4±5,0%, $p>0,05$). Показаны статистически значимые различия латентности пика P100 при стимуляции левого и правого глаза как в 1-й группе (при стимуляции левого глаза 115,2±11,5 мс, правого глаза – 115,9±8,7 мс), так и во 2-й группе (при стимуляции левого глаза 115,7±11,5 мс, правого глаза – 117,5±10,8 мс) по сравнению с нормативными для использованного диагностического оборудования показателями (100,0±5,0 мс) ($p<0,05$). Анализ амплитуды пика P100 при стимуляции левого и правого глаз продемон-

стрировал статистически значимые различия с нормативными показателями (стимуляция левого и правого глаза 9,8±4,0 мкВ) как в 1-й группе (5,4±3,2 мкВ и 5,4±3,3 мкВ соответственно), так и во 2-й группе (4,8±3,5 мкВ и 4,5±3,6 мкВ), $p<0,01$. Статистически значимой межполушарной асимметрии по латентности P100 нами не найдено ($p>0,05$). По топике в 1-й и 2-й группах выявлено нарушение проведения зрительного импульса на прехиазмальном (57,5±5,3% против 55,9±5,2%, $p>0,05$) и постхиазмальном (41,4±5,3% против 43,01±5,1%, $p>0,05$) уровнях, двухстороннее нарушение (33,3±5,05% против 32,3±4,9%, $p>0,05$). По степени тяжести преобладали легкая (54,0±5,3% против 48,4±5,2%, $p>0,05$) и средняя (42,5±5,3% против 47,3±5,2%, $p>0,05$) степени нарушения зрительной афферентации. Нарушение зрительной афферентации тяжелой степени в 1-й и 2-й группах регистрировалось редко (3,5±2,0% против 5,4±2,3%, $p>0,05$). Таким образом, у наблюдаемых пациентов выявлен асимметричный демиелинизирующе-аксональный тип нарушения зрительной афферентации на пре- и постхиазмальном уровнях, что характеризует поражение II пары черепных нервов при хронической герпес-вирусной инфекции и отличается от такового при аутоиммунных демиелинизирующих заболеваниях [1]. Полученные нами результаты дополняют имеющиеся данные о характере поражения ПНС у пациентов с ХГВЭ, а высокая частота выявляемости патологических изменений зрительной афферентации является обоснованием включения методики ЗВП РШП в комплекс диагностических мероприятий, проводимых в рамках диспансерного наблюдения больных с симптоматической эпилепсией на фоне ХГВЭ у невролога и офтальмолога [14].

Акустические вызванные потенциалы. В 1-й группе у 24,1±4,6% больных выявлено нарушение слуховой афферентации, во 2-й группе – у 26,9±4,6%, $p>0,05$. Топика поражения: в 1-й и 2-й группах нарушение слуховой афферентации зарегистрировано на периферическом уровне (57,1±10,8% против 36,0±9,6% соответственно; $\varphi=2,896$, $p<0,01$), медуллопонтинном (23,8±9,3% против 20,0±8,0%, $p>0,05$), понтomezенцефальном (9,5±6,4% против 16,0±7,3%; $\varphi=1,701$, $p<0,05$) и мезенцефальном (4,8±4,7% против 8,0±5,4%, $p>0,05$) уровнях, а на медуллопонтomezенцефальном уровне – не выявлено (0,0%). Доминировали явления, характерные для поствоспалительной демиелинизации дистальных отделов слуховых афферентных путей, как на уровне проксимальных отделов слухового нерва, так и на уровне ствола головного мозга. При этом поражение на уровне слухового нерва регистрировалось чаще при неосложненном эпилепсией течении ХГВЭ (1-я группа) по сравнению с осложненным, а поражение ствола мозга – при осложненном течении ХГВЭ (2-я группа) по сравнению с неосложненным. Нами не найдено статистически значимых различий по средним показателям амплитуд основных пиков АСВП в 1-й и 2-й группах

наблюдения по сравнению с референсными коридорами для используемого диагностического оборудования ($p > 0,05$). В то же время при оценке отдельных клинических случаев и по данным анализа полученных показателей межаурикулярной асимметрии нами показано, что они достигали критерия статистической значимости ($p < 0,05$), что, вероятно, могло быть обусловлено асимметричным и негрубым вовлечением в патологический процесс слуховых афферентных путей. Выявленный нами феномен нуждается в дальнейшем изучении и увеличении количества выборки. Полученные результаты являются обоснованием включения методики АСВП в комплекс диагностических мероприятий, проводимых в рамках диспансерного наблюдения больных с симптоматической эпилепсией на фоне ХГВЭ у невролога и отоларинголога (сурдолога) [29].

Соматосенсорные вызванные потенциалы. В связи с выявленной субъективной и объективной неврологической симптоматикой, свидетельствующей о комбинированном поражении ЦНС и ПНС у наблюдаемых пациентов, нами дополнительно была использована методика ССВП с верхних конечностей по срединному нерву с проведением анализа показателей време-

ни центрального проведения (от верхних отделов ствола до коры головного мозга). Однако выявленные нами изменения в 1-й и 2-й группах не достигали статистической значимости ($p > 0,05$) по сравнению с референсными коридорами нормы для используемого диагностического оборудования. Таким образом, включение метода ССВП в комплекс диагностических мероприятий при ХГВЭ неинформативно и экономически нецелесообразно. Применение метода ССВП может быть рассмотрено в индивидуальном порядке и должно дополняться проведением других нейрофизиологических методов диагностики (стимуляционной электронейромиографии, транскраниальной магнитной стимуляции).

Когнитивные вызванные потенциалы. По данным КВП, нарушений когнитивных функций не обнаружено: в 1-й группе в $71,3 \pm 4,9\%$ против $46,2 \pm 5,2\%$ во 2-й группе, $p < 0,001$. Выявлены признаки снижения оперативной памяти в 1-й группе у $28,7 \pm 4,9\%$ больных против $53,8 \pm 5,2\%$ во 2-й группе, $p < 0,001$. Латентность пика Р300 статистически значимо превосходила нормативные показатели для используемого диагностического оборудования ($310,0 \pm 21$ мс при стимуляции слева и справа) у всех наблюдаемых пациен-

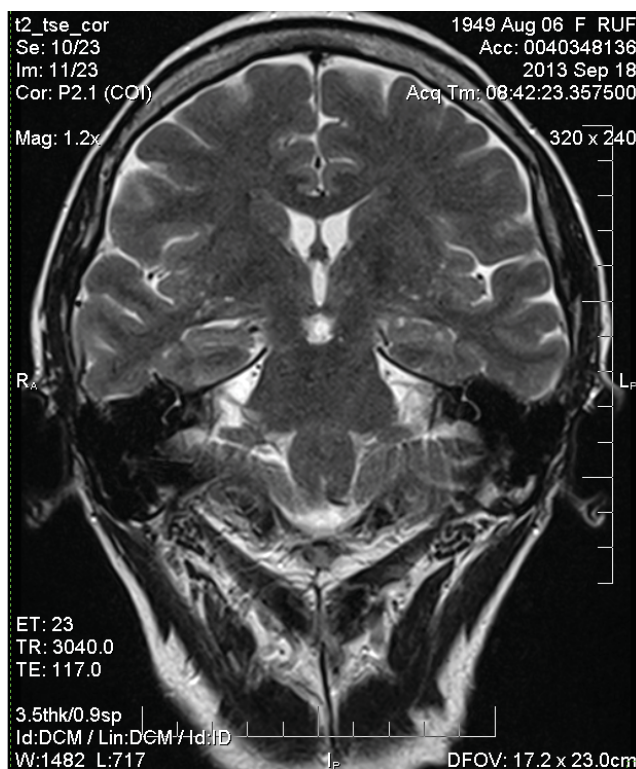
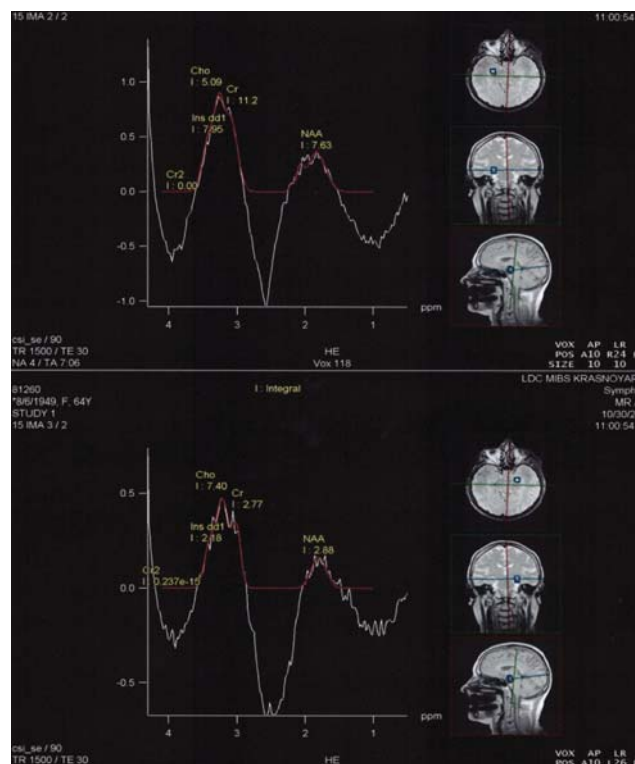


Рисунок 1. Высокоточная МРТ с МР-спектроскопией головного мозга больной П. с хроническим аутоиммунным лимбическим энцефалитом, ассоциированным с вирусами семейства *Herpes viridae*, осложненным псевдорезистентной симптоматической височно-долевой эпилепсией [32].

Исследование проведено при первичном обращении в НЦ УК, сентябрь 2013 г. (фармакоиндуцированная ремиссия комплексных психомоторных приступов достигнута в январе 2014 г. на монотерапии тегретолом ЦР 600 мг/сут. после курса противовирусной и иммуномодулирующей терапии); показаны МР-признаки двухсторонней гипотрофии гиппокампов, больше справа, с заместительным расширением нижнего рога правого бокового желудочка, МР-признаки нейрональной дисфункции/снижения нейрональной плотности в гиппокампе височной доли левого полушария со значительным снижением концентрации N-Ацетиласпартата (NAA) в передних отделах левого гиппокампа.



тов (в 1-й группе – $386,0 \pm 47,1$ мс и $395,9 \pm 51,3$ мс, $p < 0,001$; во 2-й группе – $389,1 \pm 45,9$ мс и $389,9 \pm 46,1$ мс, $p < 0,001$), но без статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$), что свидетельствовало о нарушении когнитивных функций у всех обследованных пациентов с ХГВЭ, как осложненным симптоматической эпилепсией (2-я группа), так и без эпилепсии (1-я группа), что в целом отражало роль персистенции герпес-вирусов в ЦНС в снижении когнитивных функций, а не присоединением эпилепсии и/или назначением противоэпилептической терапии. Применение методики КВП и включение ее в комплекс диагностических мероприятий по плану диспансеризации пациентов с ХГВЭ целесообразно, поскольку полученные результаты дополняют и уточняют клиническую картину, а также тяжесть заболевания [28,43].

Нейрорадиологическое исследование. Для подтверждения клинического диагноза ХГВЭ всем пациентам проведена МРТ головного мозга по протоколу нейроиных инфекций (100%), дифференциальная диагностика с демиелинизирующим заболеванием (рассеянным склерозом) осуществлялась с использованием критериев Мак Дональда (2010). В результате в 1-й и 2-й группах выявлены множественные мелкие поствоспалительные очаги дистрофического харак-

тера ($97,7 \pm 1,6\%$ против $97,9 \pm 1,5\%$, $p > 0,05$), негрубая фокальная корковая атрофия с заместительной смешанной, преимущественно наружной, гидроцефалией ($79,3 \pm 4,3\%$ против $95,7 \pm 2,1\%$; $\phi = 3,533$, $p < 0,05$), фокальные и мультифокальные глиозные изменения вещества височных долей ($49,4 \pm 5,4\%$ против $54,8 \pm 5,2\%$, $p > 0,05$), сочетание фокальной корковой атрофии конвекситальных отделов височных долей с фокальной атрофией медиобазальных отделов ($28,7 \pm 4,9\%$ против $39,8 \pm 5,1\%$; $p > 0,05$), фокальные атрофические изменения коры лобных долей ($26,4 \pm 4,7\%$ против $31,2 \pm 4,8\%$, $p > 0,05$), перивентрикулярный лейкоареоз ($27,6 \pm 4,8\%$ против $39,8 \pm 5,1\%$; $\phi = 1,736$, $p < 0,05$), арахноидальные кисты ($18,4 \pm 4,2\%$ против $29 \pm 4,7\%$, $\phi = 1,676$, $p < 0,01$). В 1-й группе наблюдения (100%) и в подавляющем числе случаев 2-й группы наблюдения (96,8%) течение ХГВЭ протекало по типу асимметричного (чаще одностороннего) хронического аутоиммунного лимбического энцефалита с признаками нейрональной дисфункции и снижения нейрональной плотности на уровне гиппокампа и миндалин по данным МР-спектроскопии (см. рис. 1), а во 2 группе у 3/93 (3,2%) пациентов ХГВЭ протекал по типу хронического гранулематозного (псевдотуморозного лимбического энцефалита (см. рис. 2).

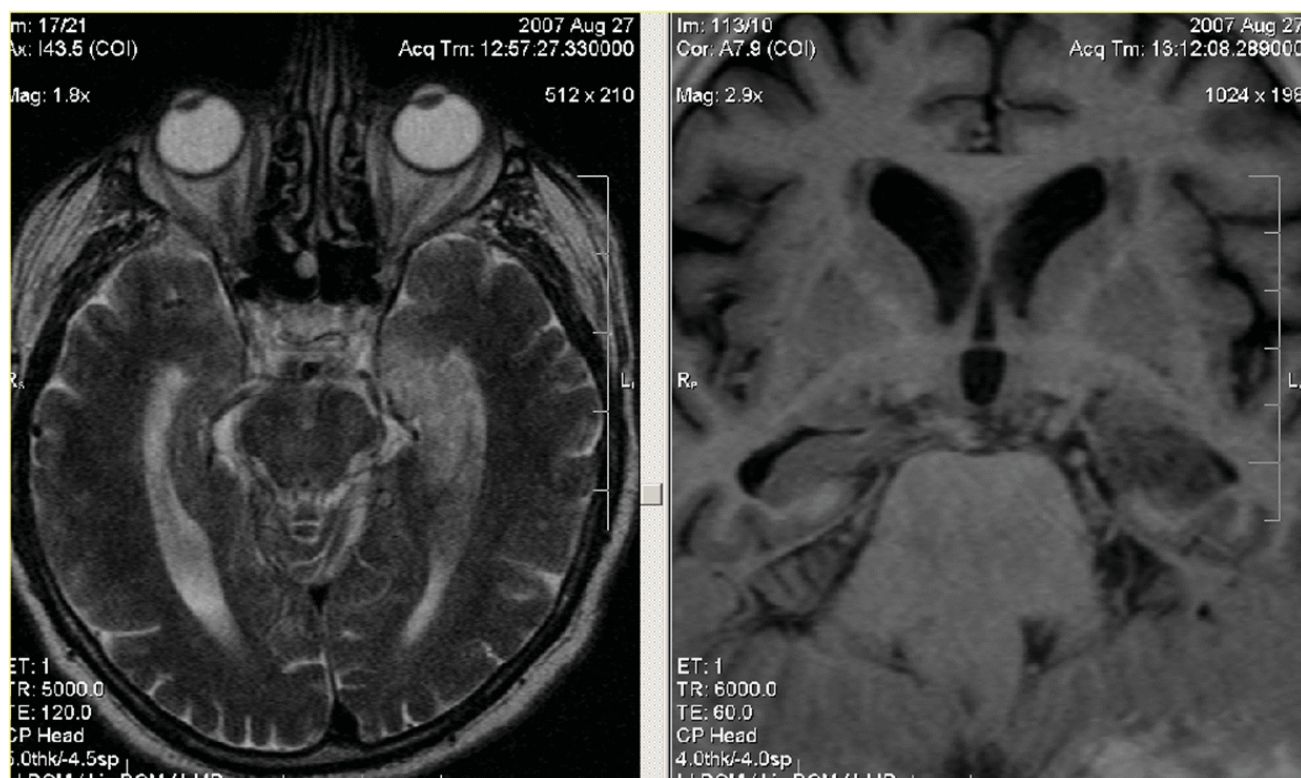


Рисунок 2. МРТ с МР-спектроскопией головного мозга больного А. с гранулематозным (псевдотуморозным) лимбическим энцефалитом, ассоциированным с вирусами семейства *Herpes viridae*, осложненным резистентной симптоматической височно-долевой эпилепсией.

Пациент наблюдается в НЦ УК с августа 2007 г.; на фоне повторных курсов иммуномодулирующей и противовирусной терапии тенденции к увеличению размеров воспалительной гранулемы медиобазальных отделов височной доли левого полушария за 2007-2014 гг. не наблюдается; от оперативного лечения пациент воздерживается.

С учетом течения ХГВЭ, результатов МРТ нами показано, что входными «воротами» герпес-вирусной инфекции в ЦНС в наблюдаемых случаях являлся не V (тройничный), а I (обонятельный) нерв, что объясняется высокой частотой встречаемости ($57,4 \pm 6,0\%$) в общей выборке хронического гайморита и гайморитоидита с гиперплазией и формированием кист слизистой оболочки придаточных пазух носа, что потребовало включения в междисциплинарную бригаду специалистов врача-оториноларинголога — $32,4 \pm 5,7\%$ пациентам в период диспансерного наблюдения в НЦ УК проведена эндоскопическая подслизистая гайморотомия на базе Клиники новых медицинских технологий (Красноярск). Таким образом, современные методы нейровизуализации вносят существенный вклад в дифференциальную диагностику ХГВЭ от демиелинизирующих заболеваний ЦНС, становится реальным получение совершенно иного качества информации о состоянии головного мозга, что позволяет оптимизировать стратегию консервативного и оперативного лечения пациентов [30,36]

Заключение

Неврологическая симптоматика ХГВЭ, осложненного симптоматической эпилепсией, у наблюдаемых нами пациентов характеризовалась помимо эпилептических приступов наличием рецидивирующего лабиального герпеса (95,7%), снижением умственной работоспособности (95,7%), нарушениями эмоционально-волевой сферы (97,9%), синдромом периферической вегетативной недостаточности (69,9%), а также сопутствующим субъективным нарушением зрения (78,5%) и слуха (34,4%).

Изменения показателей периферической крови (относительный и абсолютный лимфоцитоз, моноцитоз, относительный и абсолютный Т-лимфоцитоз, снижение процента CD4-клеток с увеличением CD8-лимфоцитов) были характерны для ХГВЭ в целом, но у пациентов с симптоматической эпилепсией при сохранении количества CD19-клеток суммарная концентрация основных классов иммуноглобулинов меньше по сравнению с неосложненным течением ХГВЭ (IgA — 1,12 г/л против 1,5 г/л; IgG — 10,3 г/л против 13,8 г/л), что свидетельствует о высоковероятной функциональной недостаточности В-лимфоцитов и проявляется в снижении антителопродукции, способствующем медленному накоплению специфических антител, хронизации процесса, росту вирусной нагрузки и присоединению осложнений. Таким образом, нарушения в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета, отрицательно влияющие на формирование адекватного противовирусного специфического ответа к вирусам семейства *Herpes viridae*, свидетельствуют о длительном инфекционном процессе и являются предиктором высокого риска формирования резистентной симптоматической эпилепсии у пациентов с ХГВЭ.

Течение симптоматической фокальной эпилепсии

на фоне ХГВЭ сопровождается сопутствующим аксонально-демиелинизирующим поражением зрительных, преимущественно, и слуховых афферентных путей на дистальном и проксимальном уровнях. Нарушение зрительной афферентации у больных с ХГВЭ выявлено как при неосложненном течении заболевания, так и при осложненном симптоматической эпилепсией (65,5% и 62,4% соответственно), снижение слуховой афферентации наблюдалось реже (24,1% и 26,9% соответственно). Изменения КВП выявлялись при осложненном течении ХГВЭ чаще, чем при неосложненном (53,8% против 28,7%), но без межгрупповых различий по латентности пика Р300. В целом, изменение когнитивных функций, по данным КВП, характеризующих преимущественно мнестические процессы и психический темп, у пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией было обусловлено, прежде всего, течением ХГВЭ с поражением лимбических отделов больших полушарий (прежде всего, амигдалы и гиппокампы), а не эпилепсией и приемом ПЭП.

Предложенный нами комплексный подход к диагностике поражения ЦНС и черепных нервов у больных с симптоматической эпилепсией на фоне ХГВЭ с включением в объем диагностики методики полимодальных вызванных потенциалов (зрительных и слуховых, по показаниям — когнитивных), исследования иммунного статуса и антител в сыворотке крови, высокопольной МРТ с контрастированием и МР-спектроскопии, с ведением пациентов междисциплинарной бригадой специалистов (неврологов, нейрофизиологов, иммунологов, оториноларингологов, офтальмологов и психотерапевтов) является научно обоснованным, и может быть рекомендован к внедрению на уровне амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Проведенное нами исследование может быть полезно для оптимизации (модификации системы для улучшения ее эффективности) Стандартов оказания специализированной неврологической помощи больным эпилепсией. Так, Приказом Минздрава РФ от 29 декабря 2012 г. №1695н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпилепсии», зарегистрированного в Минюсте России 21 марта 2013 г. № 27822 [17] в медицинские мероприятия для диагностики заболевания включены молекулярно-биологические исследования крови, определение антигенов и антител IgM и IgG к вирусам семейства *Herpes viridae* (ВПГ1, ВПГ2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, 7, 8), однако не включен анализ крови на иммунный статус; включены ЭЭГ с видеомониторингом, МРТ головного мозга, общее нейропсихологическое исследование и др., но не включены МРТ головного мозга с контрастированием и МР-спектроскопия, вызванные потенциалы головного мозга. В состав врачей-консультантов входят генетик, невролог, нейрохирург, офтальмолог, педиатр, но нет иммунолога, инфекциониста, оториноларинголога. Сходная ситуа-

ция и с оказанием специализированной неврологической помощи взрослым. Приказом Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. № 1541н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи взрослым при эпилепсии», утвержденным Минюстом России 5 марта 2013 г. № 27456 [16], в медицинские мероприятия для диагностики заболевания не включены молекулярно-биологические исследования крови, определение антигенов и антител IgM и IgG к вирусам семейства *Herpes viridae*, анализ крови на иммунный статус; включены ЭЭГ с видеомониторингом, МРТ головного мозга и др., но не включены общее нейропсихологическое исследование, МРТ головного мозга с контрастированием и МР-спектроскопия, вызванные потенциалы головного

мозга. В состав врачей-консультантов также не включены иммунолог, инфекционист, оториноларинголог. Таким образом, в настоящее время диагностика симптоматической параинфекционной эпилепсии на фоне ХГВЭ, ассоциированной с вирусами семейства *Herpes viridae*, на амбулаторно-поликлиническом уровне здравоохранения имеет определенные сложности.

Предложенные нами пути оптимизации диагностической помощи больным с симптоматической параинфекционной эпилепсией на фоне ХГВЭ могут обеспечить оптимальный выбор, преемственность и повышение эффективности диагностических мероприятий, на которые органы здравоохранения возлагают соответствующие функции.

Литература:

- Гнездицкий В.В. Роль мультимодальных вызванных потенциалов мозга в неврологической практике: настоящее и будущее. Функциональная диагностика. 2011; 2: 37-45.
- Гнездицкий В.В., Захаров С.М., Корепина О.С. и др. Современные технологии длительного мониторинга ЭЭГ и полиграфических показателей в неврологической практике (ЭЭГ – Холтер в неврологической практике). Анн. клин. и эксперимент. невролог. 2009; 3 (1): 25-34.
- Деконенко Е.П. Герпетический энцефалит: сложности дифференциальной диагностики. Клин. невролог. 2009; 1: 35-40.
- Деконенко Е.П. Трудности диагностики герпетического энцефалита в неврологической и нейрохирургической практике. Бюл. сибирской мед. 2008; 7 (5): 100-106.
- Деконенко Е.П., Леонтьева И.Я., Мартыненко И.Н. и др. Рецидивирующий герпетический энцефалит у детей: описание случая и обзор литературы. Невролог. журн. 2008; 13 (5): 19-25.
- Деконенко Е.П., Рудометова Ю.П., Рудометов Ю.Ю. и др. Характер нейропсихологических изменений при герпетическом энцефалите. Невролог. журн. 2007; 12 (5): 15-20.
- Демкина В.А., Воробьева Н.Л., Гервазиева В.Е. и др. Особенности гуморального ответа у больных вирусными энцефалитами. Инфекционные болезни. 2006; 4 (1): 26-31.
- Демкина В.А., Воробьева Н.Л., Шабалина С.В. и др. Современные аспекты проблемы вирусных энцефалитов. Сообщ. 2: Роль инфекции в развитии аутоиммунной демиелинизации в ЦНС при вирусных энцефалитах. Инфекционные болезни. 2005; 3 (3): 47-50.
- Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика первичных и вторичных иммунодефицитов у пациентов с герпесвирусной нейротропной инфекцией, ассоциированной с височной медианной эпилепсией. Аллергол. и иммунол. 2012; 13 (2): 149-164.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: рук. для врачей. М.: Медицина, 2010: 720.
- Карнаух В.Н., Стеганцева В.В., Саяпин Е.В. Трудности диагностики герпетического энцефалита. Дальневост. мед. журн. 2003; 2: 35-37.
- Крыжановская С.В. Этиопатогенез хронической поражения центральной нервной системы при герпетической инфекции. Вестн. Клинической больницы № 51. 2010; 3 (10): 38-48.
- Крыжановская С.В., Камзалакова Н.И., Шнайдер Н.А., Панина Ю.С. Изменения показателей периферической крови и иммунного статуса больных хронической герпесвирусной инфекцией, неосложненной и с симптоматической фокальной эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (1): 49-56.
- Крыжановская С.В., Шнайдер Н.А., Чешейко Е.Ю. Состояние зрительной афферентации у больных с хроническим герпес-вирусным энцефалитом: пилотное исследование. Вестн. Клинической больницы № 51. 2011; 4 (2-3): 89-94.
- Матвеева Т.В., Якупов Э.З., Хафизова И.Ф. и др. Трудности и ошибки в диагностике герпесвирусных нейроинфекций. Вестн. соврем. клин. мед. 2013; 6 (3): 36-39.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 24 декабря 2012 г. №1541н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи взрослым при эпилепсии». КонсультантПлюс <http://www.consultant.ru/>. Дата обращения: 12.09.2014г.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 29 декабря 2012 г. №1695н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпилепсии». КонсультантПлюс <http://www.consultant.ru/>. Дата обращения: 12.09.2014г.
- Муругин В.В., Зуйкова И.Н., Муругина Н.Е. и др. Дефицит деградации НК-клеток у больных хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией. Иммунология. 2010; 6: 228-231.
- Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новацкий В.В. и др. Дисбаланс иммунорегуляторных ТН1- и ТН2-цитоклинов при персистентных вирусных инфекциях. Мед. иммунология. 2007; 9 (1): 53-60.
- Пронькина Н.С., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. и др. Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Фундамент. исслед. 2013; 5 (1): 124-128.
- Прохоренков В.И., Островский А.Э. Серорезистентность: современные аспекты проблемы и перспективы (обзор литературы). Сиб. Мед. обозрение. 2002; 23 (3): 51-55.
- Редькин Ю.В. Биологические особенности вируса простого герпеса и возможности фармакотерапии. Успехи соврем. биол. 2006; 126 (1): 87-96.
- Соколова М.М., Мартыненко И.Н., Деконенко Е.П. и др. Эпилептические приступы при герпетическом энцефалите у детей. Клиническое значение и прогноз. Альманах клин. мед. 2001; 4: 40-42.
- Усанов Е.И., Устрехов А.В., Мацко Д.Е. и др. Псевдотуморозное течение герпетического энцефалита, редкое клиническое наблюдение. Рос. нейрохирург. журн. им. А.Л. Поленова. 2010; 2 (1): 82-85.
- Хмара М.Е. Сравнительная клинкоморфологическая характеристика острого и хронического герпетического энцефалитов. Мед. журн. 2004; 3 (9): 108-110.
- Черевко Н.А., Попова И.С., Климов В.В. и др. Особенности изменения популяционного иммунитета населения на фоне герпес-инфицирования. Рос. аллерголог. журн. 2010; 1 (1): 207-208.
- Шнайдер Н.А., Панина Ю.С., Попова Т.Е. Клинический случай псевдотуморозного хронического параинфекционного лимбического энцефалита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (3): 49-54.
- Шнайдер Н.А., Крыжановская С.В. Клиническая значимость применения методики когнитивных вызванных потенциалов у больных с хроническим герпес-вирусным энцефалитом. Функциональная диагностика. 2012; 3: 100.
- Шнайдер Н.А., Крыжановская С.В. Нарушение слуховой афферентации у больных с хронической герпес-вирусной нейротропной инфекцией. Росс. оториноларингология. 2012; 3(58): 187-193.

30. Шнайдер Н.А., Крыжановская С.В., Панина Ю.С. и др. Возможности нейровизуализации при хронической микст-герпесвирусной инфекции центральной нервной системы. *Нейроиммунология*. 2013; 11 (1-2): 146.
31. Шнайдер Н.А., Панина Ю.С., Дмитренко Д.В. и соавт. Параинфекционный лимбический энцефалит, ассоциированный с вирусами *Herpes viridae*. Проблемы женского здоровья. 2014; 9 (1): 58-69.
32. Шнайдер Н.А., Панина Ю.С., Дмитренко Д.В. и соавт. Клинический случай поздней диагностики параинфекционного лимбического энцефалита, ассоциированного с вирусами семейства *Herpes viridae*. Справочник врача общей практики. 2014; 6: 28-37.
33. Adamo M.A., Abraham L., Pollack I.F. Chronic granulomatous herpes encephalitis: a rare entity posing a diagnostic challenge. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2011; 8 (4): 402-406.
34. Adler A.C., Kadimi S., Apaloo C. et al. Herpes simplex encephalitis with two false – negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. *Case Rep. Neurol.* 2011; 3 (2): 172-178.
35. Ahmed R., Kiani I.G., Shah F. et al. Herpes simplex encephalitis presenting with normal CSF analysis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2013; 23 (10): 815-817.
36. Akyldz B.N., Gümüş H., Kumandaş S. et al. Diffusion – weighted magnetic resonance is better than polymerase chain reaction for early diagnosis of herpes simplex encephalitis: a case report. *Pediatr. Emerg. Care.* 2008; 24 (6): 377-379.
37. Arciniegas D.B., Anderson C.A. Viral encephalitis: neuropsychiatric and neurobehavioral aspects. *Curr. Psychiatry Rep.* 2004; 6 (5): 372-379.
38. Connelly A., Jackson G.D., Duncan J.S. et al. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1994; 44 (8): 1411-1417.
39. De Mello Vitor B., Foureaux E.C., Porto F.B. Herpes zoster optic neuritis. *Int. Ophthalmol.* 2011; 31 (3): 233-236.
40. De Tiège X., Rozenberg F., Burlot K. et al. Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and late relapse. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006; 48 (1): 60-63.
41. Gaviani P., Leone M., Mula M. et al. Progression of MRI abnormalities in herpes simplex encephalitis despite clinical improvement: natural history or disease progression? *Neurol. Sci.* 2004; 25 (2): 104-107.
42. Gołab – Janowska M., Nowacki P. Limbic encephalitis: a review of the literature. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2011; 57 (3): 5-11.
43. Kalita J., Misra U.K., Srivastava A. Cognitive impairment in encephalitis: P3 and MRI correlation. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2009; 49 (1): 27-33.
44. Lellouch Tubiana A., Fohlen M., Robain O. et al. Immunocytochemical characterization of long – term persistent immune activation in human brain after herpes simplex encephalitis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2000; 26 (3): 285-294.
45. Love S., Koch P., Urbach H. et al. Chronic granulomatous herpes simplex encephalitis in children. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004; 63 (11): 1173-1181.
46. Pulickal A.S., Ramachandran S., Rizek P. et al. Chorea and developmental regression associated with human herpes virus – 6 encephalitis. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48 (3): 249-251.
47. Shoji H., Wakasugi K., Miura Y. et al. Herpesvirus infections of the central nervous system. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2002; 55 (1): 6-13.
48. Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996; 100 (Suppl.): 8-13.
49. Soullillou A., Larabi K., Lucchini-Lecomte M.J. et al. Herpes encephalo – polyneuropathy. *Presse Med.* 2013; 42 (4): 472-474.
50. Taira N., Kamei S., Morita A. et al. Predictors of a prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Intern. Med.* 2009; 48 (2): 89-94.
51. Tan L., McArthur J.C., Venkatesan A. et al. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology.* 2012; 79 (21): 2125-2132.
52. Whitley R. J. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral. Res.* 2006; 71 (2-3): 141-148.

References:

1. Gnezditsky V.V. Role of multimodal evoked potentials in neurological practice. *Functional diagnostics*. 2011; 2: 37-45. (In Russian).
2. Gnezditsky V.V., Zakharov S.M., Korepina O.S. et al. Modern technology of long EEG and polygraphic performance monitoring in neurological practice: EEG-Holter in neurological practice. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2009; 3 (1): 25-34. (In Russian).
3. Dekonenko E.P. Herpetic encephalitis: problems of differential diagnosis. *Clinical Neurology*. 2009; 1: 35-40. (In Russian).
4. Dekonenko E.P. Difficulties in diagnosing herpes encephalitis in neurological and neurosurgical practice. *Bulletin of Siberian medicine*. 2008; 7 (5): 100-106. (In Russian).
5. Dekonenko E.P., Leontieva I.Ya., Martinenko I.N. et al. Recurrent herpetic encephalitis in children: a case report and literature review. *Neurological journal*. 2008; 13 (5): 19-25. (In Russian).
6. Dekonenko E.P., Rudometova Yu.P., Rudometov Yu.Yu. et al. Character of neuropsychological changes in herpes encephalitis. *Neurological journal*. 2007; 12 (5): 15-20. (In Russian).
7. Demkina V.A., Vorobieva N.L., Gervazieva V.E. et al. Features of the humoral response in patients with viral encephalitis. *Infectious diseases*. 2006; 4 (1): 26-31. (In Russian).
8. Demkina V.A., Vorobieva N.L., Shabalina S.V. et al. Modern aspects of viral encephalitis. *Msg. 2: The role of infection in the development of autoimmune demyelination in the CNS during viral encephalitis. Infectious diseases*. 2005; 3 (3): 47-50. (In Russian).
9. Kazmirschuk V.E., Maltcev D.V. Diagnosis of primary and secondary immunodeficiency in patients with herpes neuroinfection associated with temporal lobe median epilepsy. *Allergology and immunology*. 2012; 13 (2): 149-164. (In Russian).
10. Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, men and women: the hands. For physicians. Moscow. 2010: 720. (In Russian).
11. Karnaukh V.N., Stegantseva V.V., Sayapin E.V. Difficulties in diagnosing herpes encephalitis. *Far Eastern Medical Journal*. 2003; 2: 35-37. (In Russian).
12. Krijanovskaya S.V. Etiopathogenesis of chronic damage to the central nervous system in herpes infections. *Bulletin of Clinical Hospital № 51*. 2010; 3 (10): 38-48. (In Russian).
13. Krijanovskaya S.V., Kamzalakova N.I., Shnayder N.A., Panina Yu.S. Changes in the peripheral blood and the immune status of patients with chronic herpes infection, uncomplicated and with symptomatic focal epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyaniya/Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 6 (1): 49-56. (In Russian).
14. Krijanovskaya S.V., Shnayder N.A., Chesheiko E.Yu. Status of visual afferentation in patients with chronic herpes virus encephalitis: a pilot study. *Bulletin of Clinical Hospital № 51*. 2011; 4 (2-3): 89-94. (In Russian).
15. Matveeva T.V., Yakupov E.Z., Khafizova I.F. et al. Difficulties and errors in the diagnosis of herpesvirus neuroinfections. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2013; 6 (3): 36-39. (In Russian).
16. Ministry of Health of the Russian Federation. Order of December 24, 2012 №1541n "On approval of the standard of specialized medical care for adults with epilepsy." Consultant <http://www.consultant.ru/>. Data of visit: 12/09/2014. (In Russian).
17. Ministry of Health of the Russian Federation. Order of December 29, 2012 №1695n "On approval of the standard of specialized medical care for children with epilepsy." Consultant <http://www.consultant.ru/>. Date of visit: 12/09/2014. (In Russian).
18. Murugin V.V., Zuykova I.N., Murugina N.E. et al. Deficit of NK – cells degranulation in patients with chronic recurrent herpes viral infection. *Immunology*. 2010; 6: 228-231. (In Russian).
19. Naslednikova I.O., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. et al. The imbalance of immunoregulatory TH1 and TH2 cytokines in persistent viral infections. *Medical immunology*. 2007; 9 (1): 53-60. (In Russian).
20. Pronkina N.S., Buligin G.V., Kamzalakova N.I. et al. Characterization of the parameters of the immune status in patients with chronic herpes infection with the formation of chronic fatigue syndrome and immune dysfunction. *Foundation researches*. 2013; 5 (1): 124-128. (In Russian).
21. Prokhorenkov V.I., Ostrovsky A.E. Sero-resistance: current aspects and perspectives (literature review). *Siberian medical review*. 2002; 23 (3): 51-55. (In Russian).
22. Red'kin Yu.V. Biological features of the herpes simplex virus and the possibility of pharmacotherapy. *Advances of modern biology*. 2006; 126 (1): 87-96. (In Russian).
23. Sokolova M.M., Martinenko J.H., Dekonenko

- E.P. et al. Epileptic seizures in herpetic encephalitis in children. Clinical significance and prognosis. *Almanac of clinical medicine*. 2001; 4: 40-42. (In Russian).
24. Usanov E.I., Ustrekhov A.V., Matsko D.E. et al. Pseudotumorous duration of herpes encephalitis, a rare clinical case. *Russian neurosurgical journal named after A.L. Polenov*. 2010; 2 (1): 82-85. (In Russian).
 25. Hmara M. E. Comparison of clinical and morphological characteristics of acute and chronic herpes encephalitis. *Medical journal*. 2004; 3 (9): 108-110. (In Russian).
 26. Cherevko N.A., Popova I.S., Klimov V.V. et al. Features changing of population immunity against herpes infection. *Russian allergological journal*. 2010; 1 (1): 207-208. (In Russian).
 27. Shnayder N.A., Panina Yu.S., Popova T.E. Clinical case of chronic pseudotumorous parainfectious limbic encephalitis. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014; (3): 49-54. (In Russian).
 28. Shnayder N.A., Krijanovskaya S.V. Clinical significance of application of cognitive evoked potentials methodology in patients with chronic herpesvirus encephalitis. *Functional diagnosis*. 2012; 3: 100. (In Russian).
 29. Shnayder N.A., Krijanovskaya S.V. Violation of hearing afferentation in patients with chronic herpesviral neuroinfection. *Russian otorhinolaryngology*. 2012; 3 (58): 187-193. (In Russian).
 30. Shnayder N.A., Krijanovskaya S.V., Panina Yu.S. et al. Features of neuroimaging of chronic mixed-herpesviral infection of the central nervous system. *Neuroimmunology*. 2013; 11 (1-2): 146. (In Russian).
 31. Shnayder N.A., Panina Yu.S., Dimitrenko D.V. et al. Parainfectious limbic encephalitis associated with Herpes viridae viruses. *Problems of women's health*. 2014; 9 (1): 58-69. (In Russian).
 32. Shnayder N.A., Panina Yu.S., Dimitrenko D.V. et al. Clinical case of late diagnosis of parainfectious limbic encephalitis associated with viruses of Herpes viridae family. *Directory of general practitioner*. 2014; 6: 28-37. (In Russian).
 33. Adamo M.A., Abraham L., Pollack I.F. Chronic granulomatous herpes encephalitis: a rare entity posing a diagnostic challenge. *J. Neurosurg. Pediatr*. 2011; 8 (4): 402-406.
 34. Adler A.C., Kadimi S., Apaloo C. et al. Herpes simplex encephalitis with two false – negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. *Case Rep. Neurol*. 2011; 3 (2): 172-178.
 35. Ahmed R., Kiani I.G., Shah F. et al. Herpes simplex encephalitis presenting with normal CSF analysis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2013; 23 (10): 815-817.
 36. Akyldz B.N., Gümüş H., Kumandaş S. et al. Diffusion – weighted magnetic resonance is better than polymerase chain reaction for early diagnosis of herpes simplex encephalitis: a case report. *Pediatr. Emerg. Care*. 2008; 24 (6): 377-379.
 37. Arciniegas D.B., Anderson C.A. Viral encephalitis: neuropsychiatric and neurobehavioral aspects. *Curr. Psychiatry Rep*. 2004; 6 (5): 372-379.
 38. Connelly A., Jackson G.D., Duncan J.S. et al. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1994; 44 (8): 1411-1417.
 39. De Mello Vitor B., Foureaux E.C., Porto F.B. Herpes zoster optic neuritis. *Int. Ophthalmol*. 2011; 31 (3): 233-236.
 40. De Tiège X., Rozenberg F., Burlot K. et al. Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and late relapse. *Dev. Med. Child Neurol*. 2006; 48 (1): 60-63.
 41. Gaviani P., Leone M., Mula M. et al. Progression of MRI abnormalities in herpes simplex encephalitis despite clinical improvement: natural history or disease progression? *Neurol. Sci*. 2004; 25 (2): 104-107.
 42. Gołab – Janowska M., Nowacki P. Limbic encephalitis: a review of the literature. *Ann. Acad. Med. Stetin*. 2011; 57 (3): 5-11.
 43. Kalita J., Misra U.K., Srivastava A. Cognitive impairment in encephalitis: P3 and MRI correlation. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol*. 2009; 49 (1): 27-33.
 44. Lellouch Tubiana A., Fohlen M., Robain O. et al. Immunocytochemical characterization of long – term persistent immune activation in human brain after herpes simplex encephalitis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2000; 26 (3): 285-294.
 45. Love S., Koch P., Urbach H. et al. Chronic granulomatous herpes simplex encephalitis in children. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2004; 63 (11): 1173-1181.
 46. Pulickal A.S., Ramachandran S., Rizek P. et al. Chorea and developmental regression associated with human herpes virus – 6 encephalitis. *Pediatr. Neurol*. 2013; 48 (3): 249-251.
 47. Shoji H., Wakasugi K., Miura Y. et al. Herpesvirus infections of the central nervous system. *Jpn. J. Infect. Dis*. 2002; 55 (1): 6-13.
 48. Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis. *Scand. J. Infect. Dis*. 1996; 100 (Suppl.): 8-13.
 49. Souliou A., Larabi K., Lucchini-Lecomte M.J. et al. Herpes encephalo – polyneuropathy. *Presse Med*. 2013; 42 (4): 472-474.
 50. Taira N., Kamei S., Morita A. et al. Predictors of a prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Intern. Med*. 2009; 48 (2): 89-94.
 51. Tan L., McArthur J.C., Venkatesan A. et al. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology*. 2012; 79 (21): 2125-2132.
 52. Whitley R.J. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral. Res*. 2006; 71 (2-3): 141-148.

Сведения об авторах:

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: Партизана Железняка, 1, Красноярск, Россия, 660022. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Камзалакова Наталья Ивановна – д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: Партизана Железняка, 1, Красноярск, Россия, 660022. E-mail: clinimm93@mail.ru

Крыжановская Светлана Викторовна – врач невролог, врач функциональной диагностики, Университетская клиника, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: Партизана Железняка, 1, Красноярск, Россия, 660022; Сибирский клинический центр ФМБА России. E-mail: sv.krija@mail.ru

Панина Юлия Сергеевна – врач-невролог, научный сотрудник, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: Партизана Железняка, 1, Красноярск, Россия, 660022. E-mail: mrs.yuliapanina@mail.ru

About the authors:

Shnayder Natalia Alekseevna – MD, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky. Address: Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Kamzalakova Natalia Ivanovna – MD, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky. Address: Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. E-mail: clinimm93@mail.ru

Krijanovskaya Svetlana Viktorovna – MD, Neurologist, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky. Address: Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. E-mail: sv.krija@mail.ru

Panina Yulia Sergeevna – MD, Neurologist, Scientific Staff, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky. Address: Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. E-mail: mrs.yuliapanina@mail.ru