

*На правах рукописи*

**ГАЛУНОВА**

**Алла Борисовна**

**КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ИСХОДА ОЧАГОВЫХ ФОРМ  
ОСТРОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

3.1.24. — Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург–2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор

**Волкова Лариса Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Жукова Наталья Григорьевна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии

**Сумливая Ольга Николаевна** – доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 05.03.2024 в «\_10-00\_» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора медицинских наук 21.2.074.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: [vak:minobrnauki.gov.ru](http://vak.minobrnauki.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ года

**Ученый секретарь**

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный деятель науки РФ

**Базарный**

**Владимир Викторович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Клещевой энцефалит (КЭ) является распространенной природно-очаговой инфекцией Урала, Сибири и Дальнего Востока, занимает приоритетное место в структуре вирусных нейроинфекций. В течение многих лет Свердловская область является напряженным природным очагом клещевых инфекций с постоянно регистрируемой заболеваемостью и относится к высокоэндемичному району на территории России. Средний уровень заболеваемости КЭ в Свердловской области составляет 2,78 на 100 тысяч населения и превышает общероссийский показатель в 2,7 раза (1,02 на 100 тысяч населения) (Никитин А.Я., 2020).

Клещевой энцефалит характеризуется многообразием клинических форм: от инapparатных до тяжелых очаговых форм заболевания с поражением головного и спинного мозга, что часто приводит к инвалидизирующим последствиям и высокому риску развития летальных исходов. В последние годы отмечается тенденция к увеличению доли очаговых форм острого клещевого энцефалита (ОКЭ) на разных территориях РФ от 11,4 до 36,7% (Бондаренко А.Л., 2019; Герасимов С.Г., 2019; Попонина Н.М., 2019), в Свердловской области тяжелые очаговые формы ОКЭ за период 2000–2020 гг. выявлялись в  $10,87 \pm 5,77\%$  (от 4,0% до 22,7%) (Волкова Л.И., 2009; Ковтун О.П., 2009; Романенко В.В., 2017; Чистякова Л.Г., 2020). Клещевой энцефалит наносит значительный ущерб здоровью и экономике области, что определяет социально-экономическую значимость проблемы КЭ.

Изучению клинических особенностей острых и хронических форм болезни, полиморфизму и патоморфозу заболевания посвящены исследования по изучению клинической картины, течения, исходов заболевания в разных возрастных группах (Волкова Л.И., 2008, 2011; Гуляева С.Е., 2003; Жукова Н.Г., 2012, 2021; Иерусалимский А.П., 2001; Ильинских Е.Н., 2018; Ковтун О.П., 1997; Надеждина М.В., 2001; Попонникова Т.В., 2011; Скрипченко Н.В., 2014).

### **Степень разработанности темы**

Современное развитие нейронаук связано с применением методов нейровизуализации, позволяющих объективизировать локализацию и характер поражения центральной нервной системы (ЦНС). В последние годы появились публикации по описанию нейровизуализационных особенностей при вирусных энцефалитах. Наиболее информативна магнитно-резонансная томография (МРТ), при этом патологические изменения не всегда патогномоничны, но можно

выявить характерные особенности, позволяющие предположить этиопатогенез нейроинфекции, способствовать ранней дифференциальной диагностике.

МРТ-особенности очаговых форм ОКЭ, по данным литературы (Васильев В.С., 2007; Надеждина М.В., 2001; Скрипченко Е.Ю., 2021; Субботин А.В., 2015; Enzinger С., 2009; Feige J., 2020; Horger M., 2012; Pichler A., 2017; Seliger С., 2014; Stülpnagel С., 2016; Veje M., 2014), чаще имеют описательный характер, представлены демонстрацией единичных клинических случаев. Не изучена частота доминирующих локализаций поражения ЦНС и распространенность патологического процесса, не проводился анализ сопоставления нейровизуализационной картины и клинических синдромов заболевания, не изучены причины появления или отсутствия патологических очагов на МРТ при очаговых формах заболевания.

### **Цель исследования**

На основании сравнительного анализа клинико-лабораторных особенностей очаговых форм острого клещевого энцефалита выделить особенности формирования воспалительных очагов в ЦНС при МРТ-исследовании в острый период заболевания с определением характерных локализаций и распространенности энцефалитического поражения, влияющих на тяжесть и исход заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Выделить клинико-лабораторные особенности очаговых форм ОКЭ, имеющие значение для формирования патологических очагов при МРТ-исследовании.

2. Определить характерные локализации и особенности распространенности патологических изменений в ЦНС на МРТ при очаговых формах ОКЭ, ассоциированные с тяжелым течением заболевания и высоким риском летальных исходов.

3. Провести клинико-МРТ-сопоставление патологических очагов при нейровизуализации с клинической картиной неврологических синдромов, форм заболевания и патоморфологических изменений в ЦНС.

4. Оценить динамику патологических изменений МРТ на разных стадиях очаговых форм ОКЭ, в т.ч. при катамнестическом наблюдении.

### **Научная новизна**

На основании комплексного сравнительного анализа клинических и лабораторных данных очаговых форм ОКЭ впервые доказано значение тяжелого течения всех клинических синдромов болезни и высокой активности показателей синдрома системного воспалительного ответа в развитии патологических очагов в ЦНС, выявляемых при МРТ-исследовании в острый период заболевания.

Выявлены доминирующие локализации патологических очагов при очаговых формах ОКЭ в области подкорковых структур, полушарий головного мозга и стволовых структур с характерным двусторонним поражением, ассоциированные с развитием тяжелого течения энцефалитического и полиоэнцефалитического синдромов с высоким риском летальных исходов.

Впервые проведен анализ сопоставления клиники тяжелых многоуровневых форм с данными нейровизуализации (МРТ) и патоморфологическими изменениями ЦНС, который показал, что патологические очаги на МРТ в большинстве случаев (87,5%) имели многоуровневый характер поражения ЦНС и соответствовали клинике заболевания с энцефалитическими, стволовыми, спинальными синдромами и воспалительно-некротическим изменениям распространенного характера по типу панэнцефалита при патоморфологическом и патогистологическом исследованиях в случаях с летальным исходом заболевания.

Впервые представлена динамика клинико-МРТ-особенностей очаговых форм ОКЭ, демонстрирующая стадийность течения острого вирусного процесса с выраженной клиникой общемозговых и очаговых синдромов болезни в период разгара заболевания с единичными или множественными гиперинтенсивными очагами в T2-режиме при МРТ-исследовании с дальнейшим сохранением или прогрессированием патологических очагов при нейровизуализации на стадии регресса неврологического дефицита и формированием генерализованной или фокальной церебральной атрофии на стадии исходов и при катамнестическом наблюдении пациентов с остаточным неврологическим дефицитом, что свидетельствует о тяжести воспалительно-некротических процессов в ЦНС.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Клиника острого вирусного поражения ЦНС с очаговым неврологическим дефицитом в сочетании с выявленными патологическими очагами при МРТ-исследовании в белом веществе полушарий головного мозга, подкорковых структурах с поражением зрительных бугров и базальных ганглиев, в стволе мозга (особенно в области среднего мозга и варолиева моста), преимущественно

двусторонней локализации, с учетом эпидемиологических данных, могут служить дополнительным критерием диагностики и дифференциальной диагностики тяжелых очаговых форм ОКЭ.

Патологические нейровизуализационные изменения в ЦНС в сочетании с клинической картиной очаговых форм ОКЭ могут служить не только отражением активно протекающих общевоспалительных и клеточных иммунологических реакций в ответ на острую вирусную инфекцию, но и характеризоваться развитием вторичного иммунодефицитного состояния с запаздыванием общего и специфического гуморального иммунного ответа с длительной циркуляцией IgM, требующего динамического наблюдения клиники и серологической диагностики на стадии восстановления и исходов заболевания в связи с высоким риском летального исхода и прогрессивного течения болезни.

МРТ-изменения при очаговых формах ОКЭ характеризуются доминирующим поражением полушарий (40,4%) и подкорковых структур (36,8%) головного мозга с двусторонней распространенностью процесса и сочетанным поражением нескольких областей головного мозга, что может свидетельствовать о тяжелом течении энцефалитических и полиоэнцефалитических синдромов и требует постоянного наблюдения за жизненно важными функциями, мониторинга неврологического статуса и своевременного проведения мероприятий интенсивной терапии и реанимации в связи с высоким риском развития неблагоприятных исходов заболевания.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Формирование патологических очагов при МРТ-исследовании пациентов с очаговыми формами ОКЭ обусловлено высокой степенью тяжести и полисиндромностью клинических проявлений, лабораторных признаков выраженного синдрома системного воспалительного ответа, доминированием синдрома нарушения сознания (84,2%) до комы (78,1%), признаками многоуровневого поражения ствола мозга (77,1%), двусторонней пирамидной недостаточностью (62,5%) и полиомиелитическим синдромом 5 и 6 степени тяжести (42,9%) в острый период заболевания и развитием вторичного иммунодефицитного состояния с поздним формированием специфического иммунного ответа.

2. Патологические изменения в ЦНС на МРТ при очаговых формах ОКЭ выявлялись в полушариях головного мозга (40,4%), преимущественно в белом веществе (66,7%), подкорковых структурах (36,8%) с поражением зрительных

бугров (50,0%) и базальных ганглиев (47,6%), реже — в стволе головного мозга (16,7%) в области среднего мозга, варолиева моста (по 42,1%) и продолговатого мозга (15,8%) и характеризовались высокой частотой двустороннего поражения при всех локализациях, сочетанным вовлечением в патологический процесс нескольких зон головного мозга у 65,8%, что отражало тяжесть клинической картины заболевания с высоким риском летального исхода.

3. Патологические изменения в ЦНС, выявленные при МРТ-исследовании, у большинства пациентов (92,1%) частично или полностью соответствовали клиническим формам и синдромам ОКЭ, характеризовались преобладанием комбинированного поражения нервной системы: синдрому нарушения сознания соответствовали патологические очаги в области подкорковых структур (78,1%), чаще — в сочетании с поражением полушарий и ствола головного мозга; синдром пирамидного тракта ассоциировался с патологическими очагами в области полушарий головного мозга (72,0%) и подкорковых структур (68,0%) изолированно или в сочетании с другими уровнями поражения, клиника полиоэнцефалитического синдрома соответствовала патологическим очагам в области стволовых структур.

4. Клинико-МРТ-патоморфологическое сопоставление свидетельствовало о ведущей роли сочетанного поражения подкорковых, стволовых структур и полушарий головного мозга в развитии энцефалитических и полиоэнцефалитических синдромов, определяющих степень тяжести клинических проявлений и приводящих к летальному исходу заболевания у 21,2% достоверно более молодых пациентов в возрасте  $41,1 \pm 17,5$  года с быстрым нарушением жизненно важных функций и патоморфологическими, патогистологическими признаками панэнцефалита, что требует постоянного мониторинга общего состояния пациента, неврологического статуса и своевременного проведения мероприятий реанимации и интенсивной терапии.

5. Анализ динамики клиники и патологических изменений на МРТ в разные периоды заболевания, в т.ч. при катamnестическом наблюдении, наряду с типичным регрессом клинических проявлений и нейровизуализационных изменений у большинства пациентов (70,4%) с очаговыми формами ОКЭ выявил длительный воспалительный процесс с сохранением патологических очагов в головном и/или спинном мозге в подострый и ранний восстановительный период болезни с дальнейшим полным или частичным регрессом неврологического дефицита и патологических очагов при нейровизуализации в период формирования исходов и при катamnестическом наблюдении с развитием

генерализованной или фокальной церебральной атрофии, что свидетельствовало о значительной тяжести воспалительно-некротических процессов в ЦНС.

### **Степень достоверности результатов работы**

Достоверность полученных результатов исследования обоснованность выводов и рекомендаций обусловлена достаточным объемом выборки: 79 пациентов с редко встречающимися очаговыми формами острого клещевого энцефалита, сравнительном, многофакторном анализе клинических и результатов МРТ исследований. Применение современных методов статистической обработки полученных данных позволило сформулировать выводы, в полном объеме отражающие поставленные цель и задачи исследования.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.24. – Неврология. Результаты соответствуют области исследования специальности, указанных в пунктах 7, 19.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на II Национальном конгрессе (г. Москва, 2011 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекции и нейроинфекции – современное состояние проблемы» (г. Воронеж, 2017 г.); Республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты нейроинфекционных заболеваний» (г. Уфа, 2017 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения» (г. Санкт-Петербург, 2017 г.); XI Всероссийском съезде неврологов (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); конференциях неврологов Свердловской области (г. Екатеринбург, 2019 г., 2022 г.).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность неврологических отделений Свердловской области: ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (Областной центр клещевых инфекций); МО «Новая больница» г. Екатеринбурга (Городской центр природно-очаговых заболеваний); ГАУЗ СО «Демидовская ГБ» г. Нижнего Тагила. Материалы диссертации используются в образовательных курсах по программе специалитета, ординатуры и аспирантуры, на циклах повышения квалификации по неврологии на



кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, из них 4 — в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа представлена на 243 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, пять глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, состоящий из 226 источников, из них 166 — отечественных и 60 — зарубежных авторов, и 6 приложений. Диссертация иллюстрирована 44 рисунками и 56 таблицами. Приведено 5 клинических примеров.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Открытое когортное проспективное исследование проведено на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики (зав. кафедрой — д.м.н., профессор Волкова Л.И.) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — академик РАН, д.м.н., профессор Ковтун О.П.).

На проведение исследования было получено одобрение локального этического комитета при ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (протокол № 89 от 21.12.2010).

Набор клинического материала осуществлялся на базе неврологического отделения государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (ГАУЗ СО «СОКБ № 1») за 10-летний период с 2010 по 2019 год (2008–2017 гг. — главный врач Бадаев Ф.И., с 2018 г. по настоящее время — Трофимов И.М).

В исследование были включены пациенты, соответствующие критериям включения и невключения, подписавшие самостоятельно (или законными представителями) добровольное информированное согласие на клинико-инструментальное обследование и лечение в условиях ГАУЗ СО «СОКБ № 1».

Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет; подтвержденный диагноз ОКЭ, основанный на эпидемиологических, клинических и серологических данных; очаговая форма клещевого энцефалита; наличие МРТ-исследования головного и/или спинного мозга в острый период КЭ; подписание информированного согласия на лабораторную и МРТ-диагностику.

Критерии невключения: серонегативные формы ОКЭ; лихорадочные и менингеальные формы ОКЭ; микст-инфекции, передающиеся иксодовыми клещами; другая острая неврологическая патология.

Схематично дизайн диссертационной работы представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Согласно критериям включения и невключения в группу исследования вошли 79 пациентов, среди них 54 женщины (68,4%), средний возраст —  $46,33 \pm 17,04$  года. Было выделено 2 группы в зависимости от наличия нейровизуализационных изменений в ЦНС: 1 группа (n=38) — основная — пациенты с патологическими очагами на МРТ воспалительного характера, 2 группа (n=41) — группа сравнения — пациенты, у которых изменения при нейровизуализации отсутствовали или носили хронический невоспалительный характер.

Группы сравнения были сопоставимы по общим характеристикам: преобладание женщин — 71,1% (в группе сравнения — 65,9%), средний возраст  $42,5 \pm 16,0$  года ( $49,9 \pm 17,4$ ;  $p=0,053$ ); по эпидемиологическим данным: основной путь передачи — трансмиссивный у 68,4% пациентов основной группы и 63,4% ( $p=0,813$ ) группы сравнения с аналогичными локализациями, длительностью укусов и мерами серо- и вакцинопрофилактики. МРТ-исследование головного

и/или спинного мозга в группах сравнения было проведено в аналогичные сроки острого периода заболевания — на  $18,97 \pm 14,19$  дня болезни в основной группе и на  $21,63 \pm 15,64$  дня болезни в группе сравнения ( $p=0,415$ ).

В работе была использована классификация острых форм клещевого энцефалита (Волкова Л.И., 2001 г.). Во всех группах преобладали многоуровневые формы острого клещевого энцефалита — 92,1%, в группе сравнения 90,2%.

Клинико-МРТ анализ, изучение результатов патоморфологического и патогистологического исследований проведены у пациентов с летальным исходом в основной группе ( $n=8$ ). У 9 пациентов (23,7%) из группы с изменениями на МРТ было проведено катamnестическое наблюдение с оценкой динамики неврологического дефицита и патологических изменений на МРТ в ЦНС.

Для оценки неврологического дефицита были использованы шкала комы Глазго (Грэхэм Тисдейл, Б.Дж. Дженнетт, 1974 г.), шкалы оценки степени тяжести менингеального и полиомиелитического синдромов (Волкова Л.И., 2001 г.).

Общеклинические, иммунологические и иммунохимические исследования проводились в лабораторном отделении ГАУЗ СО «СОКБ № 1» по стандартным и унифицированным методикам. Патоморфологическое исследование аутопсийного материала летальных случаев проводилось в ГБУЗ СО «Свердловское областное патологоанатомическое бюро». Всем пациентам проводилась нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии на аппарате Magnetom Trio A System фирмы Siemens 3T в стандартных режимах: T1W (sag), T2W (ax), DWI (ax), SWI / T2\* (ax), T2 – FLAIR (cor + opt ax).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft Excel XP и программы BioStat 2009 (компания AnalysSoft Inc.).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Исследование было основано на изучении основных клинических синдромов очаговых форм ОКЭ в группах сравнения: общевоспалительный синдром и синдромы поражения ЦНС: менингеальный, энцефалитический, полиоэнцефалитический и полиомиелитический синдромы.

Достоверных различий в клинике общевоспалительного синдрома в сравниваемых группах не было выявлено. У большинства пациентов лихорадочный период был представлен одноволновым течением (63,8% и 77,7%), при этом ремиттирующее течение в основной группе выявлялось в 2 раза чаще (30,6%;  $p=0,267$ ). Средняя продолжительность одноволновой лихорадки

составляла  $18,9 \pm 14,0$  дня, что на 5 дней превышало показатели в группе сравнения. Лабораторные показатели отражали более выраженную воспалительную реакцию у пациентов основной группы: достоверно чаще регистрировался лейкоцитоз на протяжении всего периода болезни в 64,5% случаев (49,5% во 2 группе;  $p=0,047$ ), особенно в период разгара заболевания (с 1 по 10 день болезни) —  $10,0 \times 10^9/\text{л}$  (7,8; 14,3) против  $6,8 \times 10^9/\text{л}$  (5,55; 9,7) ( $p=0,002$ ), достоверно чаще в основной группе наблюдалась анэозинофилия ( $p=0,011$ ) и в 2,75 раза чаще выявлялась абсолютная лимфопения (10,4% и 4,0%) ( $p=0,113$ ).

Анализ клиники менингеального синдрома выявил тяжелое течение в сравниваемых группах с ранним максимальным развитием симптомов до 10 дня болезни у большинства больных (78,8%), высокая представленность 3-й степени тяжести — 15,2%, развивавшейся в 5 раз чаще в основной группе, чем в группе сравнения — 3,1% ( $p=0,197$ ).

Клиническая картина очаговых форм ОКЭ была представлена синдромами поражения ЦНС на разных уровнях с большей частотой развития степенью тяжести в основной группе: доминировал энцефалитический синдром — у 94,7% пациентов (в группе сравнения — 90,2%), полиоэнцефалитический — у 92,1% (87,8%), полиомиелитический — в 73,7% (против 58,5%).

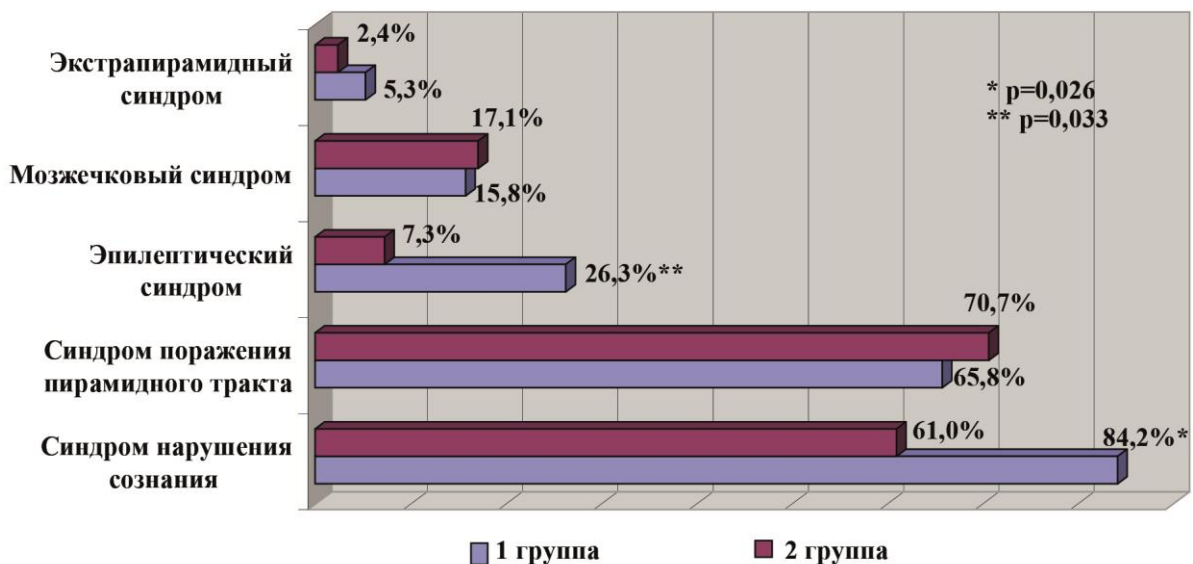


Рисунок 2 — Клинические варианты энцефалитического синдрома в группах сравнениях (\* $p=0,026$ , \*\* $p=0,033$ )

Энцефалитический синдром был представлен 5 основными синдромами (Рисунок 2), среди которых в основной группе достоверно чаще наблюдались синдром нарушения сознания и психической сферы — 84,2% (2 группа — 61,0%;  $p=0,026$ ) и эпилептический синдром — 26,3% (2 группа — 7,3%;  $p=0,033$ ).

Частота выявления других энцефалитических нарушений не имела достоверных различий в сравниваемых группах.

В основной группе исследования отмечено достоверно более тяжелое течение синдрома нарушения сознания (СНС) и психической сферы (Рисунок 3) с развитием коматозного состояния у 78,1% (в группе сравнения - 40,0%,  $p=0,018$ ), с достоверно большей общей длительностью синдрома –  $9,4\pm 1,5$  дней (2гр. -  $6,2\pm 5,3$ ,  $p=0,002$ ).

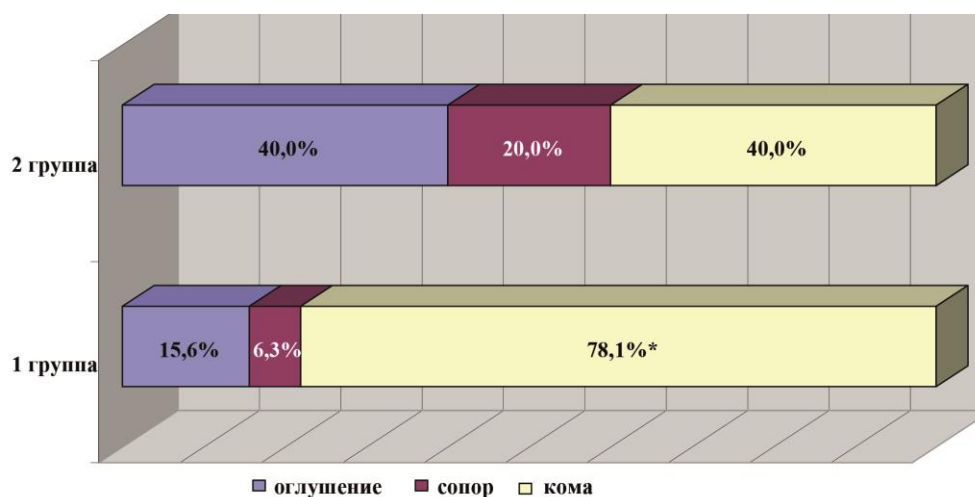


Рисунок 3 — Структура синдрома нарушения сознания (\* $p=0,018$ )

У большинства пациентов основной группы (64,0%) и группы сравнения (69,0%) сформировался стойкий двигательный дефицит центрального характера; при этом в группе с изменениями на МРТ в 2,5 раза чаще развивались тяжелые двигательные нарушения в виде синдрома спастического тетрапареза (62,5% против 25,0%;  $p=0,041$ ).

Мозжечковый синдром выявлялся с одинаковой частотой в обеих группах, но в основной группе дебютировал достоверно позднее — на 17,4 дня (на  $27,7\pm 18,9$  дня болезни) ( $p=0,040$ ), и позднее завершалось формирование синдрома — на  $32,2\pm 20,9$  д.б. ( $p=0,036$ ), что на 20 дней превышало показатели группы сравнения и способствовало большей тяжести неврологического дефицита в восстановительный период заболевания.

Полиоэнцефалитический синдром наблюдался у большинства пациентов групп сравнения (92,1% и 87,8%,  $p=0,713$ ). В основной группе отмечалось достоверное преобладание многоуровневого поражения ствола мозга (77,1% против 41,7%;  $p=0,004$ ), чаще сочетание симптомов поражения мезэнцефального и мостового (1 гр. — 48,5% и 2 гр. — 25,0%;  $p=0,051$ ) и мезэнцефального, мостового и каудального (1 гр. — 20,0% и 2 гр. — 16,7%;  $p=0,767$ ) уровней поражения.

Полиомиелитический синдром на 15,2% чаще встречался в основной группе — у 73,7% ( $p=0,235$ ). В клинической картине у большинства пациентов наблюдалось одновременное поражение шейного и поясничного утолщений спинного мозга (57,1% против 41,7%;  $p=0,404$ ) и сочетание полиомиелитического синдрома и синдрома «свислой головы» (78,6% и 58,3%;  $p=0,141$ ). В основной группе полиомиелитический синдром в 1,7 раза чаще приводил к развитию тяжелых вялых парезов 5 и 6 степени выраженности (42,9% по сравнению с 25,0%;  $p=0,245$ ).

Таким образом, сравнительный анализ клинической картины и лабораторных показателей очаговых форм ОКЭ в зависимости от выявленных изменений на МРТ показал, что патологические изменения воспалительного характера при нейровизуализации появлялись у больных с более тяжелым течением заболевания, выраженными признаками общевоспалительного синдрома, с клинической картиной многоуровневого поражения ЦНС. У пациентов основной группы достоверно доминировал энцефалитический синдром с глубоким нарушением сознания до комы, эпилептическими припадками, имевший достоверно более позднее развитие симптомов и большую продолжительность. Достоверно чаще наблюдалось многоуровневое поражение ствола головного мозга.

В связи с этим, появление патологических энцефалитических очагов на МРТ следует рассматривать как следствие выраженных воспалительно-некротических изменений в ЦНС на фоне тяжелого течения болезни с формированием неврологического дефицита и высокого риска развития летального исхода заболевания. Подтверждением этого в 3 раза выше была регистрация летальных случаев ОКЭ в основной группе (21,2% и 7,3%;  $p=0,107$ ), отмечалось более быстрое (на 16 дней раньше) развитие нарушения жизненно важных функций (на  $23,6 \pm 11,9$  д.б. в сравнении с  $39,7 \pm 20,2$  д.б.;  $p=0,128$ ), при этом средний возраст умерших был достоверно моложе (на 24 года) и составил  $41,1 \pm 17,5$  года (во 2 группе —  $65,3 \pm 7,8$  года) ( $p=0,050$ ). Выявление патологических очагов при МРТ-исследовании у пациентов с очаговыми формами ОКЭ требует наблюдения и мониторинга неврологического статуса, оценки жизненно-важных функций и проведения мероприятий интенсивной терапии, решения вопроса о своевременном переводе в реанимационное отделение, в т.ч. для превентивной ИВЛ.

В основной группе с изменениями на МРТ изучение иммунологических показателей подтвердило активно протекающий воспалительный процесс с участием клеточного звена иммунитета: лейкоцитоза в разгар заболевания (до  $12,3 \times 10^9/\text{л}$  против  $5,3 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p=0,200$ ); высокого уровня Т- и В-лимфоцитов во все

периоды болезни с максимальным показателем соотношения Т-/В-лимфоцитов в период стабилизации процесса с 11 по 20 день болезни (8,06 против 4,45 во 2 группе); максимальных показателей фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ), особенно в период разгара заболевания (45,5% против 34,0% во 2 группе;  $p=0,933$ ), и ФАЛ-стимулированной (50,5% против 31,0% во 2 группе;  $p=0,630$ ); высокого уровня С-РБ на протяжении острого периода болезни, превышающего референтные значения в 2-2,6 раза, особенно в первые 10 дней заболевания; увеличения показателя гемолитической активности комплемента (СН50), особенно в период регресса острого инфекционного процесса (43,33 против 32,89;  $p=0,039$ ), и ЦИК в период разгара заболевания (69,0 против 53,0;  $p=0,501$ ).

Анализ гуморального звена иммунитета выявил косвенные признаки замедленного ответа в основной группе в виде низкого уровня сывороточных IgM и IgG, особенно в разгар болезни (IgM — 1,52 г/л против 2,66 г/л ( $p=0,343$ ) и IgG — 8,8 г/л против 12,8 г/л ( $p=0,247$ )), что может свидетельствовать о замедленном формировании общего защитного иммунитета с сохранением воспалительной активности вирусного процесса. Подтверждением явились и показатели специфического иммунного ответа (ИФА-диагностика) у пациентов основной группы: отмечены более низкие показатели выявляемости «ранних» IgM (78,9% по сравнению с 95,6% со 2 группой;  $p=0,236$ ) и их уровней (2,59 и 3,46 соответственно;  $p=0,111$ ) в период разгара заболевания в сочетании с достоверным низким уровнем IgG в первые 10 дней болезни (7,64 и 10,32 соответственно;  $p=0,011$ ).

Выявленные изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в группах исследования свидетельствовали о более выраженной активности клеточного иммунного ответа в острый период болезни с незначительным преобладанием в основной группе в результате, как непосредственной реакции макроорганизма на внедрение вирусного агента, так и на повреждение структур головного и/или спинного мозга на протяжении всего периода наблюдения, что способствует увеличению продолжительности воспалительного процесса в ЦНС и формированию очагов воспаления, выявляемых при МРТ-исследовании. Замедление формирования общего и специфического гуморального звена иммунитета в основной группе сопровождается затяжной характером восстановления неврологического дефицита, может способствовать развитию хронических форм заболевания.

Изучение особенностей патологических изменений на МРТ при очаговых формах ОКЭ позволило определить ряд специфических нейровизуализационных изменений с доминирующими очагами поражения ЦНС: в полушариях головного

мозга — 40,4%, подкорковых структурах — 36,8%, реже — в области ствола мозга — 16,7%, в единичных случаях — в мозжечке (Рисунок 4).

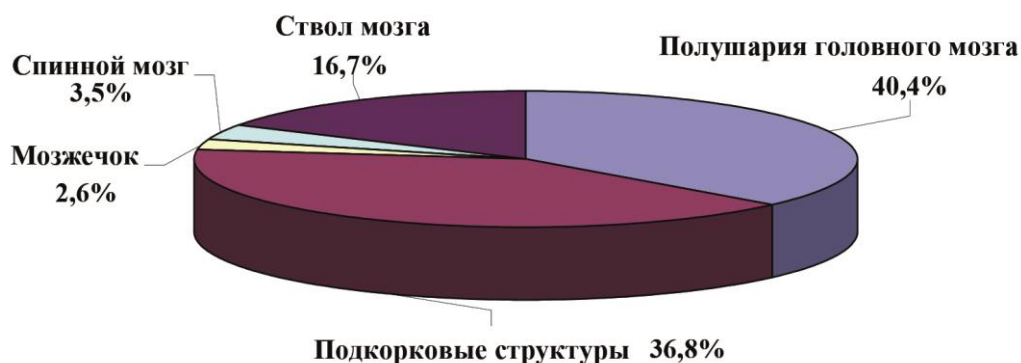


Рисунок 4 — Локализации патологических изменений, выявленных при МРТ-исследовании у больных с очаговыми формами ОКЭ ( $p>0,05$ )

Характерной зоной поражения для вируса клещевого энцефалита являлись подкорковые структуры (Рисунок 5), особенно область зрительных бугров (50,0%) (Рисунок 6) и базальных ганглиев (47,6%), что ассоциировалось с доминированием синдрома нарушения сознания с глубоким угнетением сознания до комы.

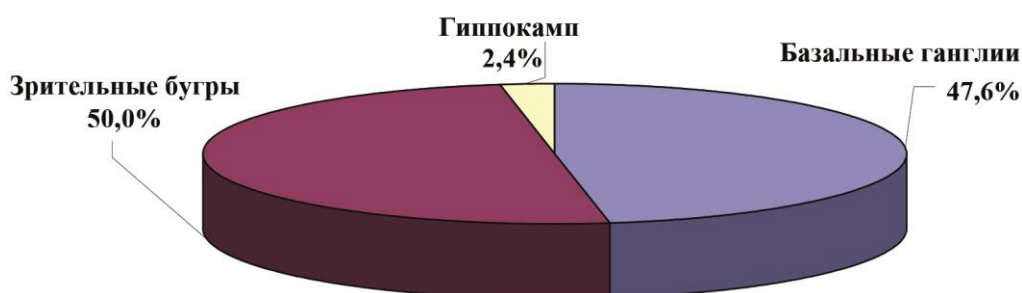


Рисунок 5 — Структура поражения подкорковой области при МРТ-диагностике очаговых форм ОКЭ ( $p>0,05$ )

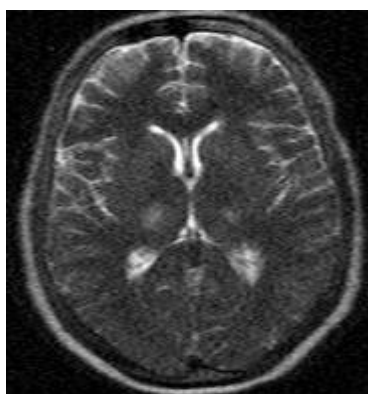


Рисунок 6 - Фокусы гиперинтенсивного сигнала в таламусах (T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости, пациентка А.)



Патологические очаги в области полушарий головного мозга (Рисунок 7) чаще выявлялись в области лобных (37,0%) и теменных (34,8%) долей мозга, преимущественно в белом веществе (66,7%), реже — субкортикально (25,9%), в единичных случаях в области коры (3,7%), только в одном случае наблюдалось сочетанное поражение белого и серого вещества мозга — 3,7%, при этом в 70,8% случаев отмечена ассоциация с клиникой поражения пирамидных путей на церебральном уровне.

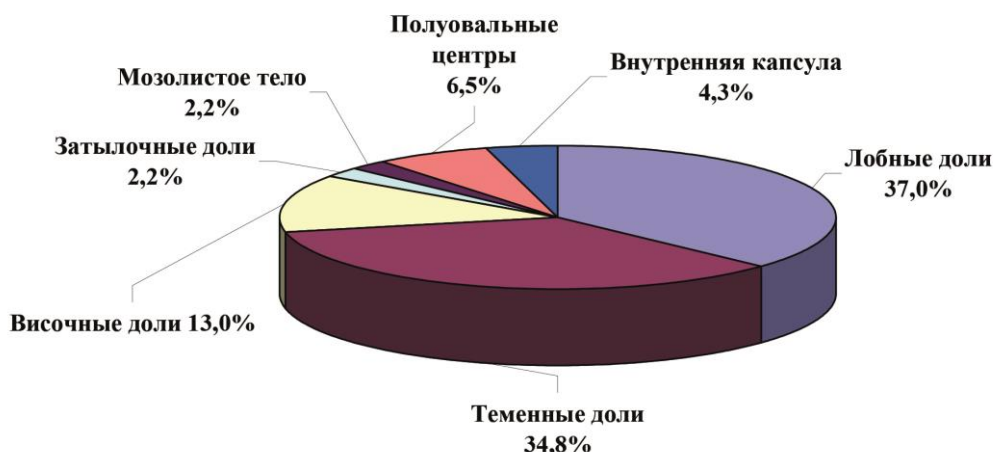


Рисунок 7 — Структура поражения полушарий головного мозга при очаговых формах ОКЭ ( $p > 0,05$ )

При поражении стволовых структур наиболее часто воспалительные изменения на МРТ были обнаружены в области среднего мозга и варолиева моста (по 42,1%), реже (15,8%) — в области продолговатого мозга, что соответствовало клинике полиоэнцефалитического синдрома с симптомами поражения мостового (44,8%), мезэнцефального (41,1%) и реже — каудального (13,8%) уровней ствола мозга.

К специфическим признакам тяжелого течения очаговых форм ОКЭ следует отнести достоверно высокую частоту двустороннего характера поражения подкорковых ( $p = 0,044$ ) и стволовых ( $p = 0,0007$ ) структур, в 2 раза превышавшую односторонние патологические изменения при МРТ-исследовании.

Характерными нейровизуализационными признаками очаговых форм ОКЭ было сочетанное поражение нескольких областей головного мозга у большинства пациентов (65,8%;  $p = 0,073$ ) с наиболее частым вовлечением в патологический процесс двух уровней ЦНС (44,8%;  $p = 0,108$ ), чаще — в виде комбинации поражения подкорковых структур и полушарий головного мозга (или ствола мозга), что было ассоциировано с полисиндромностью поражения ЦНС.

При анализе соответствия локализации выявленных структурных поражений ЦНС при МРТ-исследовании и топики клинических синдромов очаговых форм ОКЭ было выявлено достоверное преобладание количества МРТ-положительных клинических синдромов (64,6%) над МРТ-негативными (35,4%;  $p=0,002$ ), достоверно чаще в случаях тяжелых очаговых форм ОКЭ с клиникой комбинированного поражения ЦНС (51,7% против 16,4%;  $p=0,0001$ ) (Рисунок 8). Чем тяжелее и разнообразнее была клиническая картина заболевания, тем более значимы были патологические изменения в ЦНС, выявленные при нейровизуализации.

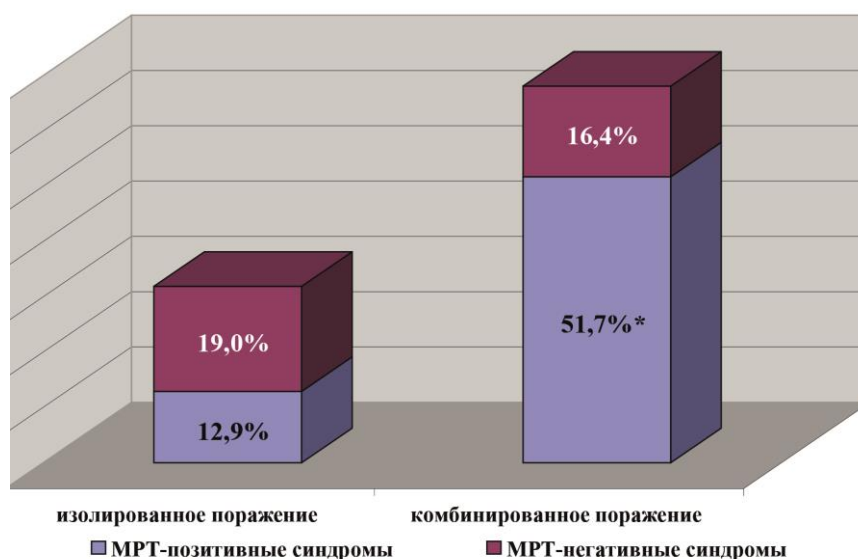


Рисунок 8 — Соответствие клинических синдромов и МРТ-изменений (\* $p=0,0001$ )

Патологические изменения при МРТ-исследовании в ЦНС у большинства пациентов группы исследования (92,1%;  $n=35$ ) частично и полностью соответствовали клинике многоуровневых очаговых форм, чаще характеризовались энцефалополиоэнцефаломиелитическим синдромом (68,4%;  $n=24$ ), что свидетельствовало о связи патологических изменений на МРТ с крайне тяжелым течением болезни и высоким риском развития неблагоприятных исходов заболевания, что требует динамического наблюдения и лечения в палате интенсивной терапии.

Изучение патологических изменений на МРТ в разные периоды ОКЭ позволило выявить характерные для острого и подострого периодов (до 20 дня болезни) единичные или множественные очаги воспаления в T2-режиме, в тяжелых случаях сопровождавшиеся перифокальным отеком. Подтверждением тяжелого затяжного воспалительно-некротического процесса при большинстве очаговых форм ОКЭ явилось сохранение патологических изменений в ЦНС у

70,4% в подострый период (с 21 по 50 день болезни) на фоне регресса неврологического дефицита, в единичном случае отмечалось прогрессирование процесса и только у 25,9% пациентов наблюдался полный или частичный регресс патологических очагов. В период восстановления и формирования исходов острого периода (с 51 дня болезни) у большинства пациентов отмечался полный или частичный регресс патологических очагов при МРТ-исследовании с развитием генерализованной или фокальной мозговой атрофии.

Катамнестический анализ, проведенный через 10–12 лет ( $11,33 \pm 1,66$ ) от острого периода КЭ, показал, что у пациентов с изменениями на МРТ в острый период сохранялся остаточный неврологический дефицит с преобладанием симптомов поражения пирамидного тракта (до 77,8%), стволовых и мозжечковых структур (по 55,6%), передних рогов спинного мозга (44,4%).

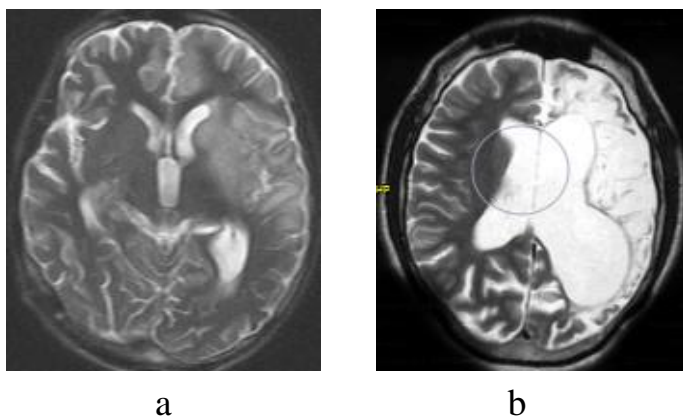


Рисунок 9 – МРТ при катамнестическом наблюдении (Пациент Л.); а - T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости на 35 день болезни - гемисферное поражение с признаками исхода геморрагического пропитывания коркового слоя форменными элементами крови; б – T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости через 12 лет - кистозно-глиозные изменения в левой гемисфере, викарное расширение боковых желудочков, больше слева.

МРТ-картина в большинстве случаев характеризовалась формированием генерализованного атрофического процесса головного мозга, в редких случаях — кистозно-глиозных изменений в сочетании с викарной гидроцефалией (Рис. 9).

Вирусное поражение ЦНС у 8 пациентов с летальными исходами ОКЭ из основной группы исследования носило распространенный характер с вовлечением в патологический процесс всех структур головного и спинного мозга. Патологические изменения характеризовались макроскопически — отеком головного и спинного мозга, ступенчатостью границы серого и белого вещества; микроскопически — перичеллюлярным и/или периваскулярным отеком различной степени выраженности, некрозом и некробиозом нейронов головного и

спинного мозга, глиальными узелками, признаками продуктивного васкулита и серозного менингита.

Клинической картине тяжелых многоуровневых форм в 62,5% случаев соответствовали патоморфологические изменения по типу панэнцефалита. МРТ-изменения в большинстве случаев (87,5%) имели многоуровневый характер поражения ЦНС. Патогистологическое подтверждение поражения структур ЦНС, выявленное при МРТ-исследовании, были воспалительно-деструктивные изменения в области подкорковых структур у всех пациентов, 75,0% — структур ствола мозга, 25,0% — при поражении полушарий и коры головного мозга, что свидетельствовало о различной степени тяжести воспалительных процессов в ЦНС, ряд из которых не достигал значимой степени выраженности для появления очагов при нейровизуализации.

Клинико-МРТ-патоморфологическое сопоставление позволило сделать вывод, что наличие в острый период заболевания патологических очагов при МРТ-исследовании в области подкорковых и стволовых структур ЦНС может свидетельствовать о ведущей роли поражения данных структур в утяжелении клиники очаговых форм ОКЭ с развитием энцефалитических и полиоэнцефалитических синдромов с высоким риском развития летального исхода.

Вирус клещевого энцефалита приводит к выраженным деструктивно-воспалительным изменениям в нервной ткани как по распространенности, так и по глубине поражения, что подтверждается результатами патоморфологического исследования ЦНС. Появление патологических изменений на МРТ ассоциировано с тяжелым течением всех клинических синдромов очаговых форм ОКЭ, что свидетельствует о высоком риске инвалидизирующих последствий и летального исхода.

## **ВЫВОДЫ**

1. Формирование патологических очагов при МРТ-исследовании очаговых форм ОКЭ ассоциировано с высокой степенью тяжести и полисиндромностью клинических проявлений с доминированием синдрома нарушения сознания (84,2%;  $p=0,026$ ) до комы (78,1%;  $p=0,018$ ), признаками многоуровневого поражения ствола мозга (77,1%;  $p=0,004$ ) с формированием спастического тетрапареза (62,5%;  $p=0,041$ ) и вялых парезов 5 и 6 степени тяжести (42,9%;  $p=0,245$ ).

2. Воспалительные очаги на МРТ развивались у пациентов с клиническими и лабораторными признаками выраженного синдрома системного

воспалительного ответа в комбинации с активностью клеточного звена иммунитета в острый период и развитием вторичного иммунодефицитного состояния с поздним формированием общего и специфического иммунного ответа, что приводило к развитию выраженных процессов воспаления с развитием отека окружающих тканей, выраженных некротических процессов в мозговых структурах.

3. Патологические изменения в ЦНС при МРТ-исследовании пациентов с очаговыми формами ОКЭ выявлялись в полушариях головного мозга (40,4%) преимущественно в белом веществе (66,7%), что соответствовало клинике поражения пирамидных путей на церебральном уровне; в подкорковых структурах (36,8%) с поражением зрительных бугров (50,0%) и базальных ганглиев (47,6%) с доминированием синдрома нарушения сознания (80,8%) и глубоким угнетением сознания до комы; реже — в стволе головного мозга (16,7%) в области среднего мозга и варолиева моста (по 42,1%) и продолговатого мозга (15,8%), что соответствовало клинике полиоэнцефалитического синдрома на разных уровнях. МРТ-картина поражения ЦНС вирусом клещевого энцефалита характеризовалась двусторонним характером поражения при всех локализациях ( $p=0,0001$ ), особенно в области подкорковых ( $p=0,044$ ) и стволовых ( $p=0,0007$ ) структур; сочетанным поражением нескольких зон головного мозга (65,8%;  $p=0,073$ ), что соответствовало тяжести клинической картины заболевания.

4. Клинико-МРТ-патоморфологические сопоставления могут свидетельствовать о ведущей роли поражения подкорковых и стволовых структур в утяжелении клинической картины очаговых форм ОКЭ с развитием энцефалитических и полиоэнцефалитических синдромов, высоким риском развития летальных исходов заболевания (21,2%) с быстрым нарушением жизненно-важных функций у более молодых пациентов в возрасте  $41,1 \pm 17,4$  года ( $p=0,050$ ), что требует постоянного мониторинга состояния пациентов и своевременного проведения мероприятий интенсивной терапии.

5. Анализ динамики МРТ-изменений в разные периоды ОКЭ выявил характерные для острого и подострого периода болезни (до 20 дня) единичные или множественные гиперинтенсивные очаги воспаления в T2-режиме, в тяжелых случаях сопровождавшиеся перифокальным отеком; с последующим развитием тяжелого воспалительно-некротического процесса у большинства пациентов (70,7%) с сохранением патологических очагов в ЦНС в подострый период болезни на фоне регресса неврологического дефицита; полным или частичным регрессом

очагов на МРТ с развитием генерализованной или фокальной мозговой атрофии в период восстановления и исходов заболевания.

6. Катамнестический анализ, проведенный через 10–12 лет ( $11,33 \pm 1,66$ ) от острого периода КЭ, показал, что у пациентов сохранялся остаточный неврологический дефицит с преобладанием симптомов поражения пирамидного тракта (до 77,8%), стволовых и мозжечковых структур (по 55,7%), передних рогов спинного мозга (44,4%) на фоне регресса очагов воспаления на МРТ с формирования генерализованного атрофического процесса головного мозга у большинства пациентов, в редких случаях — в сочетании с викарной гидроцефалией.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Выявление патологических изменений в ЦНС при МРТ-исследовании у пациентов с клиникой вирусного энцефалита, расположенных в подкорковых структурах с поражением зрительных бугров и базальных ганглиев, в стволе головного мозга (особенно в области среднего мозга, варолиева моста) преимущественно двусторонней локализации, с учетом эпидемиологических данных, может служить дополнительным критерием диагностики ОКЭ и свидетельствовать о тяжелом течении очаговых форм заболевания.

2. Патологические гиперинтенсивные очаги в T2-режиме на МРТ у пациентов с очаговыми формами ОКЭ в области подкорковых структур, особенно в сочетании с поражением полушарий и ствола головного мозга, соответствуют о тяжелом течении энцефалитических и полиоэнцефалитических синдромов, что требует постоянного наблюдения за жизненно-важными функциями, мониторингования неврологического статуса и своевременного проведения мероприятий интенсивной терапии и реанимации в связи с высоким риском развития неблагоприятного течения заболевания и летального исхода.

3. Особое внимание клиницистам необходимо уделять случаям очаговых форм ОКЭ, протекающим с диссоциацией между лабораторными признаками ярко выраженного системного воспалительного ответа с высокой степенью активности клеточного иммунного ответа в острый период и запаздыванием формирования общего и специфического гуморального иммунного ответа в связи с высоким риском затяжного течения выраженных воспалительно-деструктивных процессов в головном мозге, выявляемых при МРТ-исследовании, с риском развития прогрессивных форм заболевания.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Методы нейровизуализации при остром клещевом энцефалите / Л. И. Волкова, **А. Б. Галунова**, А. Г. Храмов, А. Э. Цориев // Вестник Первой областной клинической больницы. – 2002. – № 2. – С. 19-22.
2. **Галунова, А. Б.** Клинико-нейровизуализационные особенности вирусных энцефалитов / **А. Б. Галунова** // Вестник Первой областной клинической больницы. – 2005. – № 1. – С. 73-77.
3. Интенсивная терапия при тяжелых многоочаговых формах острого клещевого энцефалита / Л. И. Волкова, А. Л. Левит, **А. Б. Галунова**, Е. В. Праздничкова // Уральский медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 247-250.
4. Галунова, А. Б. Клинико-МРТ особенности очаговой формы острого клещевого энцефалита (клинический случай сезона 2005 г.) / А. Б. Галунова. // Совершенствование медицинской помощи населению Свердловской области : Сборник научных трудов. – Екатеринбург, 2006. – С. 254-255.
5. **Галунова, А. Б.** К вопросу о дифференциальной диагностике вирусных энцефалитов (обзор литературы) / **А. Б. Галунова**, Л. И. Волкова // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 1 (14). – С. 63-67.
6. Интенсивная терапия при очаговых формах клещевого энцефалита / Л. И. Волкова, А. Л. Левит, А. Б. **Галунова**, М. В. Анкудинова // I Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии»; 2-3 декабря 2009 года : Сборник трудов / Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – Москва, 2009. – С. 222-226.
7. Волкова, Л. И. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на Среднем Урале / Л. И. Волкова, О. П. Ковтун, **А. Б. Галунова** // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2010. – № 21. – С.59-69.
8. **Галунова, А. Б.** Роль методов нейровизуализации в дифференциальной диагностике вирусных энцефалитов / **А. Б. Галунова** // Школа молодого невролога и нейрохирурга : Сборник научных работ. – Екатеринбург : ООО «Станционный строитель», 2013. – С. 24-28.
9. **Галунова, А. Б.** Клинико-МРТ диссоциации при очаговой форме острого клещевого энцефалита (клиническое наблюдение) / **А. Б. Галунова**, Л. И. Волкова // Уральский медицинский журнал. – 2016. – Т. 143, № 10. – С. 13-17.
10. **Галунова, А. Б.** Характер патологических изменений при магниторезонансной томографии ЦНС у пациентов с очаговыми формами острого клещевого энцефалита / **А. Б. Галунова**, Л. И. Волкова // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 26-33. – Doi: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-26-33.
11. **Галунова, А. Б.** Особенности МРТ-картины очаговых форм острого клещевого энцефалита (литературный обзор) / А. Б. Галунова // Вестник УГМУ. – 2023. - №4.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

д.б.	– день болезни
ИФА	– иммуноферментный анализ
КЭ	– вирусный клещевой энцефалит
М	– мозжечок
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОКЭ	– острый клещевой энцефалит
ПГМ	– полушария головного мозга
ПКС	– подкорковые структуры
СМ	– спинной мозг
СРБ	– С-реактивный белок
СтМ	– ствол мозга
ФАЛ	– фагоцитарная активность лейкоцитов
ФАЛстим.	– стимулированная фагоцитарная активность лейкоцитов
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	– центральная нервная система



Галунова Алла Борисовна

КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ В ОЦЕНКЕ  
ТЯЖЕСТИ И ИСХОДА ОЧАГОВЫХ ФОРМ ОСТРОГО КЛЕЩЕВОГО  
ЭНЦЕФАЛИТА

3.1.24. — Неврология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.03,  
созданного на базе ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 26.12.2023.