

## РОЛЬ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 1-ГО ТИПА В РАЗВИТИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА

М. А. КАРАЛЯН, С. М. СТЕПАНЯН, А. К. УЛУМЯН, Э. Т. КАРАПЕТЯН

Республиканский противотуберкулезный клинический диспансер Минздрава Республики Армения,  
Ереван

Туберкулезный менингоэнцефалит (ТМЭ) — является наиболее тяжелой формой туберкулезного менингита. При этом специфическое воспаление локализуется на оболочках основания мозга, а также распространяется на его вещества и сосуды. Для клинической картины, помимо выраженных мозговых и менингальных симптомов, характерны очаговые расстройства ЦНС. Практически всегда, даже после успешной терапии, развиваются неврологические нарушения [6]. Большинство исследователей считают случаи атипичного ТМЭ результатом инфекции устойчивыми штаммами микобактерий либо иммунодефицита. Действительно, за последние десятилетия многими исследователями отмечен рост числа устойчивых штаммов микобактерий, а также в последнее время регистрируется значительное число случаев ТМЭ даже в благополучных в этом отношении странах Европы [9]. Также показано, что при тяжелом течении туберкулеза уменьшается число лимфоцитов, несущих маркеры Т-хелперов, и изменяется соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров в сторону увеличения последних [5]. В частности, отмечено, что у больных активным легочным туберкулезом во много раз снижено число Т- и CD4-лимфоцитов, а число В- и CD8-клеток (супрессоров) не различается у больных и здоровых лиц.

Помимо иммунодефицитного состояния, одной из причин атипичного течения туберкулезного менингита и ТМЭ является его ассоциация с другими заболеваниями. В последнее десятилетие все большую роль в этой ассоциации играют вирусные заболевания, прежде всего хронические и(или) вызывающие иммунодефицитные состояния. Показано, что не только туберкулез при воздействии вирусных инфекций принимает более тяжелое и атипичное течение, но и вирусные инфекции в сочетании с туберкулезом приобретают более осложненную и затяжную форму. Надо заметить, что при сочетании вирусной и туберкулезной инфекции состояние иммунной системы в большей степени зависит от воздействия вируса.

Энцефалит, этиологически связанный с вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), относится к наиболее тяжелым формам поражения головного мозга. При этом наблюдаются деструктивные процессы с образованием некрозов в коре, в основном в передних отделах мозга (теменно-височные и лобные доли). Это определяет неблагоприятное течение заболевания, часто заканчивающееся либо летальным исходом, либо выздоровлением с дефектом ЦНС [2].

В Армении за последние 15 лет отмечен рост заболеваемости туберкулезом, а также меняется ее ка-

чественный состав — появились многочисленные случаи заболевания ранее редкими формами, например ТМЭ. Одним из основных условий успешного лечения этого заболевания является его своевременная диагностика, которая иногда оказывается затруднительной. Это связано с изменением характера клинических проявлений заболевания, учащением атипичных и стертых форм [3, 8, 9].

В Республиканском противотуберкулезном клиническом диспансере (РПКД) Армении за последние 10 лет были неоднократно зарегистрированы случаи менингоэнцефалита у больных с активным туберкулезным процессом. При этом у подобных больных часто отмечается ряд общих с энцефалитом вирусной этиологии характеристик патологического процесса: повышенные титры к ВПГ-1; нарушения иммунного статуса в виде снижения уровня лимфоцитов, инверсии CD4/CD8; атипичное начало менингоэнцефалита — нет связи с сезонными пиками; отсутствие некоторых характерных симптомов ТМЭ, например поражения глазодвигательного нерва.

Наряду с этим у ряда больных характеристики атипичных менингоэнцефалитов имеют некоторые черты, присущие менингоэнцефалиту, вызываемому ВПГ-1, в частности:

— острое начало болезни (в течение 1–5 дней) и быстрое развитие симптоматики энцефалита (3–7 дней с момента первых симптомов),

— отсутствие резкого повышения уровня сахара в спинно-мозговой жидкости (СМЖ),

— раннее развитие нарушения сознания.

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение этиологии менингоэнцефалитов, диагностируемых как ТМЭ, а также выявление причин их возникновения. Изучалась возможная роль инфекции ВПГ в возникновении ТМЭ.

Проанализированы данные 5 больных с диагнозом ТМЭ в возрасте от 7 до 43 лет, поступивших в РПКД с января по июнь (включительно) 2004 г. Все больные были обследованы с целью выявления инфекции ВПГ-1. Обследование включало:

1) полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Определение ДНК-последовательностей ВПГ-1 проведено в Центре медицинской генетики НАН Армении. Экстракция ДНК проводилась стандартным способом из СМЖ больных ТМЭ. Наличие ВПГ-1 в пробах экстрагированной ДНК определяли путем ее амплификации с использованием соответствующих праймеров методом ПЦР в термопцикле фирмы "Appligent Oncor" (Франция). Реакционная смесь для амплификации ДНК состояла из исследуемой ДНК, d NTP, буфера и термофильной ДНК-полимеразы (Gibco, США). Последовательности вирусного генома определяли методом электрофореза в 2% геле агарозы;

2) иммуноферментный анализ (ИФА), с помощью которого проводили определение титра антител (АТ) в крови больных;

3) определение регуляторных субпопуляций Т-клеток в крови. Общее число Т-лимфоцитов и уровень регуляторных субпопуляций (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) определяли с помощью моноклональных АТ. Инверсия соотношения CD4/CD8 считалась при значении соотношения менее 1. Снижение числа лимфоцитов засчитывали при их содержании 20% и менее.

**Изменение показателей уровня АТ к ВПГ, данных ПЦР и числа лимфоцитов у больных ТМЭ**

Воз- раст: годы	Наличие ми- кобактерий		ИФА на ВПГ-1 (кровь)			ПЦР (СМЖ)	Инвер- сия CD4/ CD8 (кровь)	Сниже- ние числа лимфо- цитов (кровь)			
	в СМЖ	в мо- коте	IgM	IgG							
			> 0,9	> 0,9	> 1,5						
7	-	+	-	-	-	-	+	-			
21	-	+	+	+	-	-	-	-			
19	-	-	+	-	+	-	+	+			
43	-	-	+	-	+	-	+	+			
40*	-	+	+	-	+	+	+	+			

Примечание. "+" — наличие признака, "-" — отсутствие.  
\* — описание случая приводится в тексте.

У всех больных ТМЭ проведен ИФА с целью определения АТ к ВПГ-1, при этом положительные данные на наличие АТ выявлены у 4 (80%).

При параллельном анализе СМЖ и крови были получены результаты, представленные в таблице.

Как следует из таблицы, у больных ТМЭ, имеющих высокий уровень IgG к ВПГ-1, наблюдаются инверсия соотношения хелперов/супрессоров и снижение уровня лимфоцитов в периферической крови. У больного без АТ к ВПГ-1 отмечено лишь снижение уровня лимфоцитов, а у больного с низким уровнем АТ эти показатели в норме.

Приводим наше наблюдение случая энцефалита, вызванного ВПГ-1, у больного с многолетним туберкулезным процессом.

Больной С., 40 лет, поступил в РПКД 22.06.04. Болен туберкулезом не менее 6 лет, имел длительные контакты с больным туберкулезом братом. Ранее определялся диссеминированный туберкулез легких. 18.06.04 обратился в поликлинику с жалобами на общее недомогание и головную боль, к которой затем присоединилась рвота (независимо от приема пищи), слабость, светобоязнь, жажда и головокружения. Больной направлен в РПКД.

При поступлении в стационар состояние средней тяжести. Пульс учащен, ритмичный (90 в минуту), АД 120/80, температура 37,5°C. Сознание ясное, контактен. При обследовании легких перкуторный тон над верхним отделом правого легкого укорочен. При аусcultации сухие хрипы с обеих сторон. Со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, задержка стула. Пальпация печени безболезненная. Мочеспускание нормальное, безболезненное, симптом Пацернацкого отрицательный. Повышенная потливость. При обследовании невропатологом отмечены заторможенность, шаткая походка, снижение реакции зрачков на свет, положительный симптом Кернига, rigidity затылочных мышц, положительный симптом Брудзинского (нижний), положительный глазодицептальный феномен, слаженность носогубной складки.

Предварительный диагноз: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада. Туберкулезный менингит.

Анализ крови: Нb 148 г/л, эр. 4,6 · 10<sup>12</sup>/л, л. 10,2 · 10<sup>9</sup>/л, лимф. 19%, СОЭ 64 мм в час.

Клинический диагноз: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада. Туберкулезный менингит.

23.06.04 начат основной курс терапии стрептомицином, изониазидом и рифампицином, а также патогенетическими и симптоматическими средствами. Проведена спинно-мозговая пункция. Обнаружены повышенные титры АТ к ВПГ-1 (IgG 1,57 г/л получены 24.06.04).

Несмотря на проводимое лечение, состояние больного прогрессивно ухудшалось.

Анализ СМЖ от 24.06.04: давление повышенное, прозрачная, белов 3,9 г/л, цитоз 1894 в 1 мм<sup>3</sup> (лимфоциты 93%, нейтрофилы 7%), микобактерии туберкулеза не обнаружены, пленка выпала. Сахар 2,8 ммоль/л.

Больной затормжен, в контакт входит с трудом, быстро устает, временами беспокоен, наблюдаются непроизвольные судорожные подергивания рук. Усилились менингеальные сим-

птомы. Температура до 39°C, в ночь с 24 на 25 июня больной впал в кому.

25.06.04 состояние тяжелое, в контакт не вступает, пульс 82 в минуту, АД 120/80, температура снизилась до 36,3°C. Вечером того же дня началась синусовая тахикардия, пульс до 110 в минуту. Отмечаются отдельные судорожные подергивания конечностей.

ПЦР СМЖ от 29.06.04 обнаружила геном ВПГ-1. При обследовании больного состояние крайне тяжелое, наблюдается угнетение рефлексов.

30.06.04 больной скончался, не приходя в сознание.

Патолого-анатомический диагноз: менингоэнцефалит, отек и набухание вещества головного мозга. Геморрагический некроз в височных отделах головного мозга, сопровождающийся воспалительной инфильтрацией. Преимущественно поражено сепарое вещество мозга. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада типа казеозной пневмонии.

Окончательный диагноз: менингоэнцефалит, вызванный ВПГ-1, на фоне диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации и распада.

Анализ данных истории болезни показывает, что от типичного ТМЭ менингоэнцефалит у больного отличался незначительно: слишком высокое содержание лимфоцитов в СМЖ, очень высокий показатель цитоза, острое течение, подъем температуры до не характерных для ТМЭ значений [7]. Однако этих данных явно недостаточно для определения вирусной этиологии менингоэнцефалита. Даже отсутствие микобактерий в СМЖ не может явиться основой для подобного вывода (как известно, микобактерии в СМЖ при ТМЭ выявляются весьма редко [8]). Ни у одного из обследованных нами больных ТМЭ не были обнаружены микобактерии в СМЖ.

Основой для диагноза вирусного менингоэнцефалита могут служить: репликация вируса, выделенного из СМЖ, в чувствительных клеточных культурах; идентификация вируса с помощью электронно-микроскопического анализа тканей; идентификация вируса с помощью ПЦР [4]. Таким образом, в нашем случае только нахождение гена вируса позволило правильно определить этиологию заболевания.

В целом, с одной стороны, иммунодепрессия является фоном для рецидивов инфекции ВПГ-1, с другой — активация вирусов и лимфотропность усугубляют имеющуюся иммунодепрессию. Известно, что энцефалит, вызванный инфекцией ВПГ-1, так же как и ТМЭ, ассоциируется с иммуносупрессивным состоянием [11]. D. Schiff, M. Rosenblum [10] показано, что иммунодепрессия играет триггерную роль при развитии ВПГ-1-индуцированного энцефалита на животных моделях. Нами ранее [1] показано чрезвычайно широкое распространение АТ к ВПГ у больных с различными формами туберкулеза, а также учащение активизации инфекции ВПГ-1 у этого же контингента. Так, титр АТ 0,9 Ед/мл и выше наблюдается у 92% больных туберкулезом различных форм и только у 39% лиц в контрольной группе (без туберкулезной инфекции).

В последние 10 лет часто появляются работы, фиксирующие сочетание атипичного течения различных форм туберкулеза и активации некоторых форм вируса герпеса, например herpes zoster, либо цитомегаловируса [12].

В связи с этим представляет интерес сосуществование инфекции различных вирусов герпеса с туберкулезной патологией и возможное влияние ее на формирование наиболее опасной формы туберкулеза — ТМЭ, а также развитие менингоэнцефалита вирусного происхождения на фоне хронического туберкулеза.

## Заключение

На основании полученных данных, а также на данных литературы следует признать проблему постановки диагноза ТМЭ. Вероятно, подобный диагноз должен подтверждаться отсутствием вирусного, в частности ВПГ-1-индуцированного, менингоэнцефалита. На роли ВПГ-1 в развитии иммунодефицитных состояний у больных ТМЭ следует остановиться особо: с одной стороны, иммунодепрессия выполняет триггерную роль в развитии вирусного энцефалита [10], с другой — инфекция ВПГ способна вызывать иммунодефицитные состояния. Необходимо учесть, что и в развитии ТМЭ иммунодепрессия имеет важное значение.

Таким образом, в развитии ТМЭ инфекция ВПГ может играть несколько ролей: первая — на фоне ослабленной туберкулезом иммунной системы активизируется инфекция ВПГ и возникает поражение ЦНС — энцефалит; вторая — ослабление иммунитета является проявлением инфекции ВПГ и на этом фоне развивается ТМЭ; третья — сочетанное действие обеих инфекций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карапетян М. А., Степанян С. М. // Биол. журн. Армении. — 2002. — Т. 54, № 3—4. — С. 301—303.
2. Лещинская Е. В., Мартыненко И. Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. — М., 1990.
3. Мазур П. Е., Панасюк В. А., Прокопенко В. Я. // Пробл. туб. — 1991. — № 10. — С. 85—87.
4. Baringer J. R., Pisani P. // Ann. Neurol. — 1994. — Vol. 36. — P. 823.
5. Barnes P. F., Modlin R. L. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 1996. — Vol. 215. — P. 197—219.
6. Els T., Serr A., Klisch J. et al. // Med. Klin. — 2002. — Bd 97, N 10. — S. 579—587.
7. Garg R. K. // Postgrad. Med. J. — 1999. — Vol 75, N 881. — P. 133—140.
8. Pieckarska A., Kuydowicz J. // Pneumonol. Alergol. Pol. — 2002. — Vol. 70, N 9—10. — P. 504—508.
9. Rolinck-Werninghaus C., Kotz K., Magdorf K. et al. // Eur. J. Pediatr. — 2001. — Vol. 160, N 11. — P. 645—648.
10. Schiff D., Rosenblum M. K. // Hum. Pathol. — 1998. — Vol. 29. — P. 215.
11. Stroop W. G. // Pathol. Immunopathol. Res. — 1986. — Vol. 5. — P. 156.
12. Terborg C., Forster G., Sliwka U. // Nervenarzt. — 2001. — Bd 72, N 12. — S. 955—957.

Поступила 09.08.04

M. A. Karalyan, S. M. Stepanyan, A. K. Ulumyan, E. T. Karapetyan. — THE ROLE OF HERPES SIMPLEX OF TYPE I INFECTION IN THE DEVELOPMENT OF TUBERCULOUS MENINGOENCEPHALITIS

Cases of tuberculous meningoencephalitis in Armenia and a role of the activation of human herpes virus-1 (HHV-1) infection have been investigated. HHV-1 can be an independent factor in the development of meningoencephalitis and a cofactor that produces cellular immunodeficiency in patients with atypical tuberculous meningoencephalitis.