

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2021.01.06

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
E-пошта: tnehrych@gmail.com

Стаття надійшла: 16.12.2020

Прийнята до друку: 04.04.2021

Опублікована онлайн: 29.06.2021



© Тетяна Негрич,
Марія Шоробура,
Ірина Грицина,
Лілія Юхимів,
Софія Кирилюк, 2021

ORCID IDs

Tetiana Nehrych,
<https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>
Maria Shorobura,
<https://orcid.org/0000-0002-6883-6766>
Irina Hritsyna,
<https://orcid.org/0000-0003-2812-5772>
Lilija Yukhimiv,
<https://orcid.org/0000-0001-5197-5447>
Sofia Kyryliuk,
<https://orcid.org/0000-0001-9547-314X>

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Концепція: Тетяна Негрич, Марія Шоробура, Ірина Грицина, Лілія Юхимів, Софія Кирилюк

Результати досліджень: Тетяна Негрич, Марія Шоробура, Ірина Грицина

Написання статті: Тетяна Негрич, Марія Шоробура, Ірина Грицина, Софія Кирилюк

Редагування та затвердження остаточного варіанту статті:

Тетяна Негрич, Марія Шоробура, Ірина Грицина, Лілія Юхимів, Софія Кирилюк

Конфлікт інтересів: відсутній.

Фінансування. Автори не отримали жодної фінансової підтримки для свого дослідження.

ну діагностику, призначення правильного лікування та призводить до летального наслідку. Якщо не проводилося щеплення від кору відповідно до календаря щеплень, то для хворих на розсіяний склероз актуальним є проведення вакцинації з метою профілактики корової інфекції та її ускладнень, особливо перед застосуванням препаратів з імуносупресивною дією.

Ключові слова: розсіяний склероз, моноклональні антитіла, кір, енцефаліт.

Особливості клінічного перебігу післякорових енцефалітів у імуносупресованих осіб

Тетяна Негрич¹, Марія Шоробура², Ірина Грицина²,
Лілія Юхимів², Софія Кирилюк²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

Первинний гострий коровий енцефаліт та гострий післякоровий енцефаліт є найчастішими неврологічними ускладненнями кору. Важливим є виявлення енцефалітів, які розвиваються через місяць та більше після проявів корової інфекції. Ці енцефаліти є рідкісними і виникають переважно в осіб з імунодефіцитом. Розсіяний склероз — хронічне захворювання центральної нервової системи для лікування якого використовують хворобомодифікуючу терапію, а саме моноклональні антитіла, що можуть призводити до імуносупресії та імунодефіциту. На сьогодні є недостатньо інформації щодо перебігу післякорових енцефалітів у хворих на розсіяний склероз, які приймають імуносупресивні засоби.

У статті наведено дані щодо клінічної класифікації, діагностики та лікування корових енцефалітів. Представлено клінічний випадок корового енцефаліту з тільцями включень у тридцятирічної пацієнтки з розсіяним склерозом на фоні річного прийому моноклональних антитіл. Також у неї спостерігалася вірусно-бактерійна пневмонія та розвинулося дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові у мозку та легенях. Ці ускладнення корової інфекції призвели до летального наслідку особи через півтора місяці інтенсивної терапії. Таким чином, хворі на розсіяний склероз, які приймають препарати з імуносупресивною дією є серед групи ризику виникнення корового енцефаліту з тільцями включень. Коровий енцефаліт з тільцями включень у таких пацієнтів може мати тяжкий перебіг, що ускладнює вчас-

Peculiarities of the clinical course of postmeasles encephalitis in immunosuppressed people

Tetiana Nehrych, Maria Shorobura, Irina Hritsyna,
Liliia Yukhimiv, Sofia Kyryliuk

¹ *Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine*

² *Lviv Regional Clinical Hospital Lviv, Ukraine*

Primary acute measles encephalitis and acute postmeasles encephalitis are the most common neurological complications of measles. It is important to detect encephalitis, which develops a month or more after the manifestations of measles infection. These encephalitis are rare and occur mainly in people with immunodeficiency. Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system for the treatment of which disease-modifying therapy is used, namely monoclonal antibodies, that can lead to immunosuppression and immunodeficiency. Nowadays, there is insufficient information about the course of postcortical encephalitis in patients with multiple sclerosis who are taking immunosuppressive drugs.

The article presents data on the clinical classification, diagnosis and treatment of measles encephalitis. A clinical case of measles inclusion body encephalitis in a thirty-three-year-old patient with multiple sclerosis on the background of annual intake of monoclonal antibodies is presented. She also had viral-bacterial pneumonia and developed disseminated intravascular coagulation in the brain and lungs. These complications of measles infection led to the death of the person after a month and a half of intensive care. Thus, patients with multiple sclerosis who are taking drugs with immunosuppressive effects are among the risk group for measles inclusion body encephalitis. Measles inclusion body encephalitis in such patients can be severe, which complicates timely diagnosis, proper treatment and leads to death.

Keywords: multiple sclerosis, monoclonal antibodies, measles, encephalitis.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2021.01.06

For correspondence:

Lviv, Pekarska str., 69, 79010, Ukraine
E-mail: tnehrych@gmail.com

Received: Dec, 12, 2020

Accepted: Apr, 4, 2021

Published online: Jun, 29, 2021



© Tetiana Nehrych,
Maria Shorobura,
Irina Hritsyna,
Liliia Yukhimiv,
Sofia Kyryliuk, 2021

ORCID IDs

Tetiana Nehrych,
<https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>
Maria Shorobura,
<https://orcid.org/0000-0002-6883-6766>
Irina Hritsyna,
<https://orcid.org/0000-0003-2812-5772>
Liliia Yukhimiv,
<https://orcid.org/0000-0001-5197-5447>
Sofia Kyryliuk,
<https://orcid.org/0000-0001-9547-314X>

Disclosures. The authors declared no conflict of interest

Author Contributions:

Conceptualization: Tetiana Nehrych,
Maria Shorobura, Irina Hritsyna, Liliia
Yukhimiv, Sofia Kyryliuk

Results of study: Tetiana Nehrych, Maria
Shorobura, Irina Hritsyna

Writing – original draft: Tetiana Nehrych,
Maria Shorobura, Irina Hritsyna, Sofia
Kyryliuk

Writing – review & editing: Tetiana
Nehrych, Maria Shorobura, Irina
Hritsyna, Liliia Yukhimiv, Sofia Kyryliuk

Conflict of interest None.

Funding. This review did not require funding.

Вступ. Незважаючи на наявність безпечної та ефективної вакцини, кір навіть на початку XXI століття залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Згідно з повідомленням Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я у 2017 році захворюваність на кір у Європі зросла на 400 %. Щорічно у світі реєструється понад 300 мільйонів випадків захворювання, а близько 900 тис. дітей помирають від цієї інфекції [1–2]. Кір є однією з основних причин смерті серед дітей раннього віку. Спалахи кору мають циклічний характер і відбуваються кожні 5–6 років [1–2]. За останні роки було зафіксовано кілька ендемічних спалахів кору не тільки у дітей, але й у дорослих. Актуальність інфекційного захворювання зумовлена численними важкими ускладненнями, які можуть виникати у хворих та призводити до летальних наслідків. В умовах незадовільного охоплення вакцинацією населення частота летальних ускладнень зростає.

Розвиток ускладнень при кору пов'язаний передусім із дією вірусу на імунологічну реактивність організму, зниженням його стійкості до вторинної інфекції, виникненням імуносупресії. Відбувається пряме системне ураження лімфоїдної тканини і макрофагальних елементів, отже, страждає клітинний імунітет [3]. Крім того, ушкоджується центральна нервова система (ЦНС), підгорбкова ділянка, ретикулярна формація, що негативно впливає на найбільш лабільні, філогенетично незакріплені захисні механізми клітинного імунітету. Ще протягом двох років після перенесеного захворювання у людини спостерігається дуже високий ризик смерті від активації інших вірусних інфекцій, оскільки, вірус кору може викликати автоімунний процес. Важливими чинниками ризику розвитку ускладнень також є відсутність профілактичної вакцинації, пізнє встановлення діагнозу, наявність супутніх захворювань чи імуносупресивних станів.

Ускладнення кору виникають у 30 % випадків інфекції [4]. Може уражатися дихальна система (отит, ларингіт, бронхіт, пневмонія), шлунково-кишковий тракт (ентерит, коліт, гемоколіт, панкреатит), очі (кератокон'юнктивіт), серце (міокардит), а також нервова система (енцефаліт, менінгіт, енцефалопатія, мієліт) [2].

Енцефаліт є найчастішим неврологічним ускладненням кору [5]. Спостерігається в одного з тисячі дорослих хворих, серед дітей — в одного з 10–15 тис. Летальність при коровому енцефаліті сягає 15–40 %, стійкий неврологічний дефіцит зустрічається у 25 % осіб, судоми — у 0,5 %. Вважають, що існує три шляхи пенетрації вірусу в тканину мозку [5]. Вірус уражає нейрони, проникаючи в мозок, ймовірно, через нюхові цибулини. Він також може реплікуватися в ендотеліальних клітинах капілярів і, таким чином, інфікуються капіляри мозку через які вірусні частинки виділяються безпосередньо у паренхіму. Третій шлях — заражені моноцити периферичної крові транспортуються через гематоенцефалічний бар'єр. Клітинами мішенями для вірусу у головному мозку є периваскулярні макрофаги, мікроглія та нейрони. Інфекція поширюється від нейрона до нейрона.

Інколи виникають труднощі встановлення діагнозу корового енцефаліту, вони зумовлені тим, що ранні симптоми є неспецифічними (гарячка, розлади свідомості) і можуть помилково трактуватися як наслідок системного інфекційного процесу. Відносно низька частота енцефалітів та недостатня обізнаність клініцистів з патологією також призводять до помилок [5]. Типовими симптомами енцефаліту є біль голови, гарячка, порушення свідомості, розвиваються також дезорієнтація, розлади поведінки та мови, геміпарези, судоми. Виділяють такі типи корового енцефаліту: первинний коровий енцефаліт, гострий післякоровий енцефаліт, коровий енцефаліт з тільцями включень, підгострий склерозуючий паненцефаліт [5].

Первинний гострий коровий енцефаліт трапляється в 0,1–0,3 % пацієнтів з коровою інфекцією [5]. Головний мозок уражається під час фази висипань. Дорослі страждають частіше на відміну від дітей [4]. Під час патогенезу відбувається первинна вірусна інвазія нервових клітин, яка супроводжується хемокіновою індукцією та інфільтрацією лімфоцитів [4–5]. Для діагностики використовують дослідження цереброспінальної рідини у якій визначається РНК вірусу. Рівень смертності сягає 10–15 %, четвертина хворих має стійкий неврологічний дефіцит [4–6].

Гострий післякоровий енцефаліт спричинений імунноопосередкованим запаленням головного мозку [5]. Трапляється у близько 0,1 % дітей з кором і у 0,001–0,002 % осіб після щеплення живою вакциною. Це найчастіший вид ураження нервової системи внаслідок кору і виникає через 2–30 днів після інфекції. Інколи складно провести диференційну діагностику з первинним коревим енцефалітом. У третини пацієнтів гострий післяінфекційний енцефаліт має рецидивуючий перебіг. Смертність складає 5 % у дітей і 25 % у дорослих [5].

Коровий енцефаліт з тільцями включень найчастіше виникає в осіб з імунodefіцитом через 1–12 місяців після інфекційних проявів чи вакцинації [5; 7–8]. Характеризується присутністю в цитоплазмі чи ядрі нейронів, олігодендроцитів та астроцитів включень тілець, що складаються з нуклеокапсидів [7]. Проявляється розладами психіки, руховим дефіцитом і судомами. Епілептичні напади найчастіше є фокальними. У таких пацієнтів може бути відсутньою чи незначна кількість висипки внаслідок порушення функції Т-клітин. Аналіз цереброспінальної рідини зазвичай у межах норми, інколи спостерігається легкий лімфоцитарний плеоцитоз і підвищений рівень білка [6]. Можуть бути негативними результати лабораторних досліджень на антитіла при полімеразній ланцюговій реакції. Відсутність РНК вірусу в лікворі, ймовірно, пояснюється його внутрішньонейронним розташуванням. При прогресуванні хвороби рівень специфічних антитіл зростає. Смертність сягає близько 75–85 %. У тих, хто вижив часто спостерігається психомоторне гальмування [5].

Підгострий склерозуючий паненцефаліт виникає в одному з 25 тис. випадків кору, а серед дітей до року — в 1 з 5500. Цей енцефаліт уражає переважно дітей, симптоми розвиваються через 6–15 років після інфікування [5; 9]. Початковими проявами є зміни поведінки і когнітивних функцій (I стадія). Через тижні чи місяці ці симптоми прогресують та виникає моторна дисфункція, судоми, деменція (II стадія). У 50 % спостерігається некротизуючий ретиніт. На третій стадії виявляється ригідність м'язів, екстрапірамідні симптоми. Для четвертої — характерна кома, вегетативний стан, акінетичний мутизм. Смерть настає через 1–3 роки після початку патологічного

стану. В лікворі спостерігаються високі титри корових антитіл. Зміни на електроенцефалограмі включають гострі хвилі білатерально. Ділянки ураження, які можна виявити за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) спочатку виникають у сірій речовині мозку, а при прогресуванні хвороби містяться і перивентрикулярно у білій речовині, базальних гангліях та стовбурі мозку. Ці структури поступово атрофуються. Лікування симптоматичне та підтримуюче [5].

Для діагностики кору, окрім клінічних ознак, використовують визначення у сироватці крові імуноглобулінів (Ig) класу М та G методом імуноферментного аналізу, а також генотипування вірусу шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [10]. Ig М виявляються на третю добу після висипань, при цьому у 10–20 % результат може бути псевдонегативним. Пік Ig G спостерігається через чотири тижні [9]. Проведення МРТ головного мозку, ліквородіагностики (лімфоцитарний плеоцитоз, зростання білка), електроенцефалограми використовують для діагностування енцефаліту. Заключний діагноз можна поставити за допомогою біопсії мозку, але у зв'язку з інвазивністю цей метод використовують рідше [9].

Специфічних засобів лікування корового енцефаліту немає. Основу терапії складають кортикостероїди (преднізолон чи гідрокортизон) парентерально упродовж 2–4 тижнів залежно від важкості стану, імуноглобуліни, дегідратаційні засоби, десенсибілізуючі, протисудомні, антихолінестеразні препарати, масаж, лікувальна гімнастика та фізіотерапія [4–8].

Оскільки кір це захворювання частіше дитячого віку, багато наукових праць присвячено проблемі кору у дітей й натомість небагато авторів досліджують кір і його ускладнення у дорослих, а саме в осіб із ослабленим імунітетом. У пацієнтів з імуносупресією кір може мати атипичну клінічну картину та, зазвичай, перебігає з важкою формою пневмонії або енцефаліту, які часто потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресуюче автоімунне захворювання центральної нервової системи для лікування якого

використовують хворобомодифікуючу терапію, а саме імуносупресивні засоби. Хворобомодифікуюча терапія може здійснювати негативний вплив на імунну систему і збільшувати ризик інфікування пацієнтів вірусами та бактеріями. Окрім того, існують дані, що системні інфекції можуть погіршувати перебіг РС навіть без прийому терапії. Це доводить важливість вакцинації таким особам, що знизить ризик зараження патогенами. За необхідності щеплення від кору проводять перед застосуванням хворобомодифікуючої терапії або через три місяці після її завершення [10]. На сьогодні є недостатньо інформації щодо перебігу післякорових енцефалітів у хворих на розсіяний склероз, які приймають імуносупресивні засоби.

Метою роботи є вивчити особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування корового енцефаліту з тільцями включень на фоні імуносупресивної терапії.

Матеріали та методи. Наведено клінічний випадок корового енцефаліту з тільцями включень у хворої на розсіяний склероз на фоні імуносупресивної терапії. Пацієнтка 1986 року народження перебувала на стаціонарному лікуванні в КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» та КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня». Хворій було проведено неврологічне обстеження, загальні та біохімічні аналізи крові, сечі та ліквору, ПЛР для виявлення у лікворі вірусів Varicella Zoster, Rubella, Herpes human 6, Herpes human 8, Herpes simplex 1, Herpes simplex 2, Parvovirus B19, Cytomegalovirus, EBV, human polyomavirus 2 (JCV PCR), визначення IgG у лікворі до вірусів краснухи та кору. Також застосовували МРТ головного мозку з контрастуванням гадолінієм, електроенцефалографію, рентгенографію органів грудної клітки, ультразвукове обстеження внутрішніх органів. Після смерті проведено патолого-анатомічне, морфологічне та гістохімічне (за методом оранжевий-червоний-голубий) дослідження органів і тканин. Під час лікування від пацієнтки було отримано письмову інформовану згоду на аналіз та обробку персональних даних.

Результати

Пацієнтка М., 33 роки, у липні 2019 року звернулася за медичною допомогою в не-

врологічне відділення Львівської обласної клінічної лікарні зі скаргами на поодинокі мимовільні рухи у лівій руці по типу «змах крила». З анамнезу відомо, що від 2009 року хворіла на ремітуючий РС, не активний, бал за розширеною шкалою порушення життєдіяльності Куртцке (EDSS) 1,5 (мінімальний неврологічний дефіцит). Останнє загострення РС було у 2018 році у вигляді ретробульбарного невриту лівого зорового нерва, після пульс-терапії метилпреднізолоном зір повністю відновився. Пацієнтка отримувала хворобомодифікуючу терапію моноклональним антитілом від 2018 року.

На початку червня 2019 року перенесла кір, перебувала на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні у зв'язку із важким перебігом (гострий бронхіт). Упродовж місяця після виписки з лікарні у пацієнтки спостерігалася плаксивість, мінливість настрою, апатія, страх. Надалі розвинулись насильницькі рухи у лівій руці, які виникали без причин.

Під час неврологічного обстеження було виявлено: ністагм при відведенні очних яблук назовні, помірно виражений інтенційний тремор кінцівок при виконанні координаторних проб, помірно виражена атаксія при ході, підвищені сухожилкові та періостальні рефлексії, зниження м'язової сили в ногах, патологічний рефлекс Бабінського ліворуч, помірне зниження вібраційної чутливості, обмежена хода. Менінгеальні симптоми відсутні. Бал за шкалою EDSS = 3.0. Порівняно з попереднім оглядом неврологічні симптоми наросли, що могло свідчити про ймовірне загострення РС. Для виключення іншої патології, у зв'язку із появою гіперкінезів, проведено МРТ головного мозку з контрастуванням. Висновок МРТ обстеження: іншої патології, окрім вогнищ демієлінізації, характерних для РС не виявлено, неактивна фаза. Призначили пульс терапію метилпреднізолоном 1000 мг внутрішньовенно № 5.

На наступний день тричі спостерігалися вторинно-генералізовані епілептичні напади. Призначено протисудомну терапію (вальпроат натрію 300 мг двічі на день). Проведено загальний аналіз ліквору, патології не виявили. На електроенцефалограмі вогнищевих змін не було, ознаки судомної готовності мозку, високий поріг збудливості нейронів.

Через три дні після появи судом насильницькі рухи в лівій руці наростили та з'явилися у лівій нозі, спостерігались часті парціальні моторні клонічні епілептичні напади у лівій руці, м'язовий тонус в лівих кінцівках був підвищений за пластичним типом. Через наростання неврологічної симптоматики пацієнтку із підозрою на вірусний енцефаліт переведено до інфекційної лікарні. Упродовж тижня отримувала противірусну терапію (герпевір 500 мг тричі на день), внутрішньовенний імуноглобулін (100 мл щодня), протиепілептичні препарати (вальпроат натрію 300 мг двічі на день, клоназепам 0,25 мг двічі на день), антибіотики (цефепім 2 г щодня), проте стан погіршувався.

Через десять днів від початку симптомів, насильницькі рухи поширились вже на праві кінцівки, координаторні проби у лівих кінцівках перевірити було неможливо внаслідок вираженого гіперкінезу, ходити самостійно пацієнтка не могла через лівосторонній геміпарез, парціальні моторні напади у лівій руці виникали щогодини. Судоми були рефрактерними до протиепілептичної терапії. Проведено ліквородіагностику: загальний аналіз — без відхилення, ПЛР Varicella Zoster virus, Rubella virus, Herpes human virus 6, Herpes human virus 8, Herpes simplex Virus 1, Herpes simplex Virus 2, Parvovirus B19, Cytomegalovirus, EBV — не виявлено.

На 15-й день хвороби розвинувся епілептичний статус, пацієнтку скеровано до реанімаційного відділення. Незважаючи на введення тіопенталу натрію, високих доз вальпроату натрію (1600 мг на добу), вторинно-генералізовані епілептичні напади тривали. Було діагностовано двобічну нижньодольову пневмонію, розвинулася дихальна недостатність 3-ї стадії. Через три дні хвору переведено на штучну вентиляцію легень, ще через десять днів розвинулася гарячка. Аналіз ліквору на JCV PCR вірус — негативний. На тридцятий день патологічного процесу антитіла IgG до вірусу кору були позитивні (IgG кору — 30,8 (позитивні ≥ 11)).

Не зважаючи на всю проведену інтенсивну терапію, пацієнтка через півтора місяці від початку перших симптомів захворювання померла.

Під час патолого-анатомічної секції тіла було знайдено зміни органів. Легені щільно-еластичної консистенції, зниженої повітряності по всій протяжності. Тканина обох легень неоднорідна, рожевого кольору з численними зливними ділянками зернистого вигляду, сіро-жовтого кольору, з яких витискується гній. Стінки дрібних бронхів — потовщені, блідуваті, не спадаються, у їхніх просвітах — слизисто-гнійний вміст. В обох плевральних порожнинах по 1500 мл прозорої ясно-жовтої рідини, у порожнині перикарду — біля 100 мл трансудату аналогічного вигляду. Лімфатичні вузли середостіння збільшені, спаяні в конгломерат, м'які, тканина чорно-сіра, однорідна.

Головний мозок: закрутки мозку згладжені, борозни сплющені, у тканині півкуль масивна енцефаломалія, мозочок в'ялий, розм'якшений. Стовбур мозку — тканина однорідна, з борозною вклинення у великий потиличний отвір. Шлуночки дилатовані, містять підвищену кількість прозорого ліквору.

При мікроскопічному дослідженні некроптів знайдено:

- у серці: гіпертрофію кардіоміоцитів, вогнищевий периваскулярний склероз, склероз та потовщення стінок дрібних інтрамуральних судин, повнокрів'я та інтерстиційний набряк;
- у легенях: ділянки панацінарної емфіземи, у частині альвеол — набрякова рідина. Міжальвеолярні перетинки потовщені за рахунок набряку та інфільтрації їх мононуклеарами (лімфоцитами, макрофагами). В частині альвеол — формування гіалінових мембран. У порожнинах багатьох альвеол спостерігається скупчення макрофагів, плазматичних клітин, сегментоядерних лейкоцитів, поодиноких фібробластів і множинних багатоядерних клітин. Також є депозити фібрину у вигляді сіточки і грудок із фагоцитозом фібринових мас. У мікроциркуляторному руслі — фібринові мікротромби і поодинокі мегакаріоцити (рис. 1);
- у печінці: централобулярна дисконфлексія гепатоцитів. Портальні тракти помірно склерозовані із лімфоцитарним інфільтратом, що не виходить за межі замикальної пластинки. Повнокрів'я та склероз центральних вен;

- у нирках: вогнищевий гіаліноз клубочків та склероз-гіаліноз стінок дрібних артерій та аортеріол. Вогнищевий склероз інтерстицію. Венозна гіперемія;
- лімфовузол середостіння: синусів гістіоцитоз. В прилеглій сполучній тканині – запальний інфільтрат;
- головний мозок: дифузний набряк нейронів з ділянками спонгіозу. Периваскулярно — лімфоцитарний інфільтрат. Субтотальна енцефаломалія. Фібринові мікротромби в судинах мікроциркуляторного русла (рис. 2–4);
- мозкові оболонки — дифузний набряк судинної та павутинної оболонок, гіперемія судин, помірний дифузний мононуклеарний інфільтрат. У дрібних судинах депозити фібрину (рис. 5).

При гістохімічному пофарбуванні тканини головного мозку за методом ОЧГ (оранжевий-червоний-голубий) — у альвеолах та судинах мозку спостерігаються сітчасті депозити фібрину малинового кольору, що відповідає давності утворення 12–18 годин.

На підставі клінічних та патоморфологічних даних було встановлено патолого-анатомічний діагноз:

I. Основне захворювання: коровий енцефаліт з тільцями включень, двобічна інтерстиційна гігантоклітинна пневмонія (антитіла до вірусу кору IgG – 30.8 від 05.08.19).

Фонове захворювання: Розсіяний склероз: церебрально-спінальна форма, рецидивуючо-ремітуючий перебіг. Часткова атрофія дисків зорових нервів очей (за клінічними даними).

II. Ускладнення основного захворювання: Двобічна гнійно-фібриозна пневмонія. Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) крові у мозку, його оболонках та легенях. Тривала штучна вентиляція легень. Тотальна енцефаломалія. Набряк легень. Двобічний гідроторакс, гідроперикардіум.

Обговорення

33-річна жінка, яка тривалий час хворіла на РС і протягом року отримувала хворобомодифікуючу терапію у вигляді моноклональних антитіл у червні 2019 року захворіла на кір. Більше ніж через місяць після інфекційного процесу розвинувся енцефаліт, який

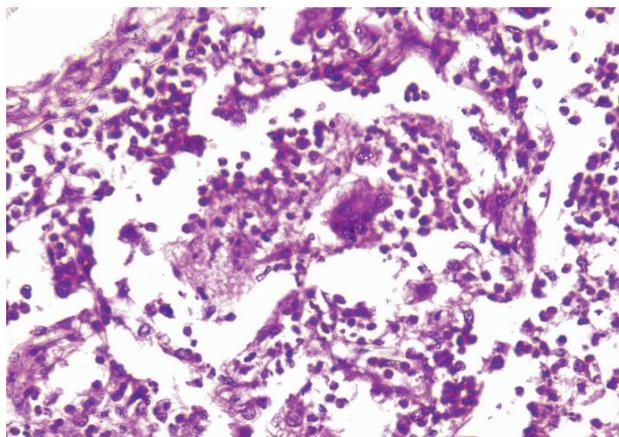


Рис. 1. Інтерстиційна пневмонія: мононуклеарна інфільтрація міжальвеолярних перетинок, у просвіті альвеоли — лімфоцити, макрофаги і велетенська багатоядерна клітина Вартіна-Фінкінделя, Г-Е, x400

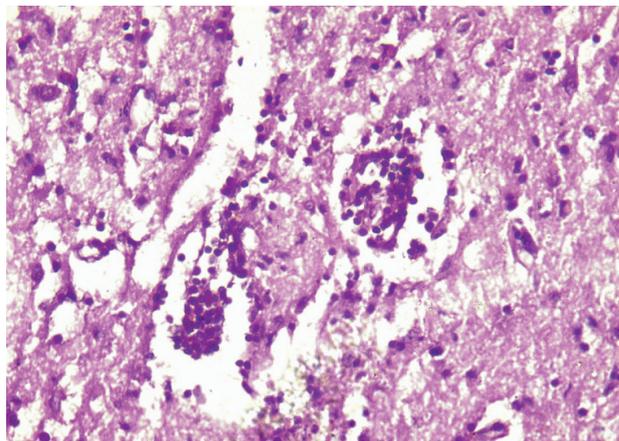


Рис. 2. Периваскулярні мононуклеарні інфільтрати у головному мозку. Значний набряк із спонгіозом. Г-Е, x400

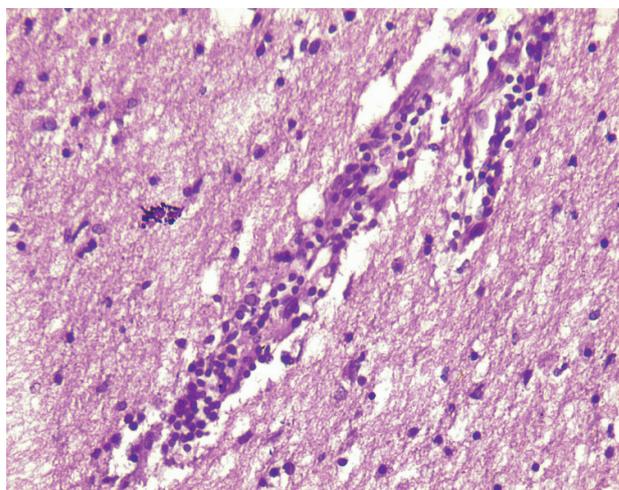


Рис. 3. Периваскулярні мононуклеарні інфільтрати у головному мозку. Значний набряк із спонгіозом. Г-Е, x400

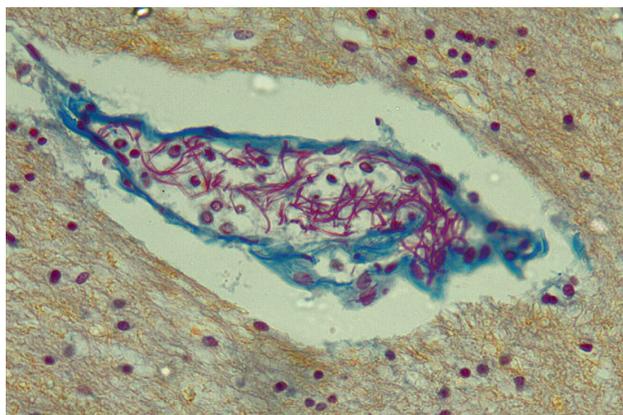


Рис. 4. ДВЗ синдром: тяжкі та нитки «молодого» (12 год.) фібрину у капілярах речовини головного мозку. ОЧГ, x400

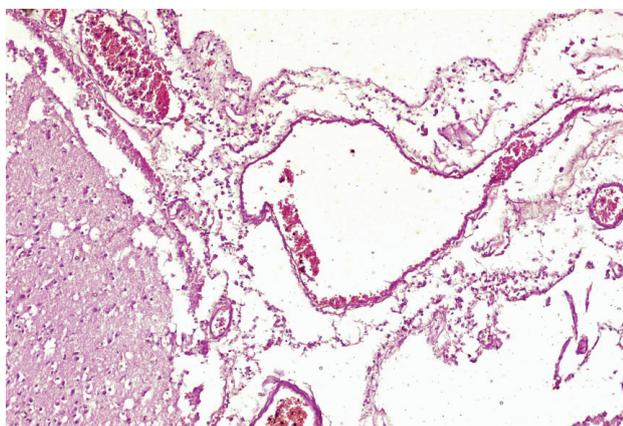


Рис. 5. Виразений набряк, гіперемія та мононуклеарна інфільтрація павутинної і судинної оболонок головного мозку. Г-Е, x100

проявлявся гіперкінезами, епілептичними нападами (моторні клонічні парціальні та вторинно-генералізовані), лівобічним центральним геміпарезом. Вірусний менінгоенцефаліт підтвердився присутністю Ig G антитіл, а також при морфологічному дослідженні наявністю виражених периваскулярних мононуклеарних інфільтратів, які є типовими для цього захворювання.

Пізніше виникла атипова інтерстиційна пневмонія із гострим альвеолярним пошкодженням, формуванням гіалінових мембран у альвеолах та утворенням типових для кору багатоядерних клітин Вартіна-Фінкінделя. Крім цього, інші зміни у легенях, знайдені під час патоморфологічного дослідження, свідчать, що перебіг вірусної пневмонії ускладнився приєднанням вторинної

інфекції. Це зумовило гнійно-фібринозне запалення бронхів і респіраторного відділу легень у вигляді гнійно-фібринозної пневмонії на тлі атипової.

У термінальному періоді патологічного процесу у пацієнтки розвинувся ДВЗ синдром: у мікроциркуляторних шляхах легень, головного мозку та його оболонок знайдені численні фібринові мікротромби. Встановлено, що початок ДВЗ синдрому припав на 12–18 годин до моменту смерті.

Гостра дихальна недостатність, пов'язана як із вірусно-бактерійною пневмонією, так і з менінгоенцефалітом, потребувала корекції шляхом штучної вентиляції легень, яка тривала протягом місяця і призвела до типового наслідку: тотальної енцефаломаляції, яку розцінено як безпосередню причину смерті пацієнтки. Отже, розвиток корового енцефаліту з тільцями включень, як важкого ускладнення корової інфекції у пацієнтки з РС на фоні прийому моноклональних антитіл, з наступним виникненням пневмонії, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у мозку та легенях, потреба в тривалій штучній вентиляції легень, призвели до виникнення тотальної енцефаломаляції, набряку легень та спричинили смерть пацієнтки.

Початок енцефаліту через місяць після проявів кору, характерні клінічні, лабораторні і патолого-анатомічні зміни дозволили встановити у пацієнтки діагноз корового енцефаліту з тільцями включень, який відповідав критеріям, згідно з даними літератури [5]. Можна припустити, що наявність у пацієнтки супутнього захворювання — розсіяного склерозу та прийом моноклональних антитіл, які призводять до імуносупресії спровокували тяжкий перебіг патологічного процесу, який призвів до летального наслідку.

Це дозволяє зробити такі висновки:

1. Коровий енцефаліт є небезпечним неврологічним ускладненням кору, який може виникати як під час початкових проявів інфекції так і до 15 років після неї.
2. Пацієнти з розсіяним склерозом, які приймають препарати з імуносупресивною дією, є серед групи ризику виникнення корового енцефаліту з тільцями вклю-

чень. Коровий енцефаліт з тільцями включень у таких пацієнтів може мати тяжкий перебіг, що ускладнює вчасну діагностику, призначення правильного лікування та призводить до летального наслідку.

3. Якщо не проводилося щеплення від кору відповідно до календаря щеплень, то для

хворих на розсіяний склероз актуальним є проведення вакцинації з метою профілактики корової інфекції та її ускладнень, особливо перед застосуванням препаратів з імуносупресивною дією.

References

1. Zaderey AO, Melnychuk LV. Zakhvoriuvanist korom ditei na rehionalnomu rivni: pytannia vaktynatsii (ohliad literatury z materialamy vlasnykh doslidzhen). [Incidence of measles in children at the regional level: vaccination issues (review of the literature with materials from their own research)]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. 2018; 17, 4 (66): 98–102. [Ukrainian].
2. Gnatyuk VV, Pokrovska TV. Uskladnennia koru v ditei i doroslykh. [Complications of measles in children and adults]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2015; 19, 2 (74): 48–51. [Ukrainian].
3. Malyi VP. Suchasni problemy koru: klinichna kartyna, diahnostyka ta likuvannia [Modern measles problems: clinical picture, diagnosis and treatment]. *Mizhnarodnyi medychnyi forum*. 2012; 1–2 (50–51): 10–17. [Ukrainian].
4. Fox A, Hung TM, Wertheim H, Minh Hoa LN, Vincent A, Lang B. et al. Acute Measles Encephalitis in Partially Vaccinated Adults. *Plos one*. 2013; 28 (8): 1–9.
5. Fisher DL, Fisher S, Solomon T. Measles-induced encephalitis. *Q J Med*. 2015; 108: 177–182.
6. Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM. Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune responses. *J Infect Dis*. 1994; 170 (Suppl 1): S24–31.
7. Ferren M, Horvat B, Mathieu C. Measles Encephalitis: Towards New Therapeutics. *Viruses*. 2019; 11(11): 10–17.
8. Mathieu C, Ferren M, Jurgens E, Dumont C, Rybkina K, Harder O, et al. Measles Virus Bearing Measles Inclusion Body Encephalitis-Derived Fusion Protein Is Pathogenic after Infection via the Respiratory Route. *J Virol*. 2019; 93(8): e01862–18.
9. Al-Qayoudhi A, Al-Kindi H, Meki N, Al-Maani A. Acute Measles Encephalitis in an Immigrant Syrian Child: Case Report and Review of the Literature. *Oman Med J*. 2016; 31 (2): 150–153.
10. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, Boxberger N, Loebermann M. Vaccination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol*. 2019; 10: 1883.