УДК 616.962(02)

НЕЙРОЦИСТИЦЕРКОЗ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

О. Н. Кочеткова[1], А. И. Кочетков[2]

[1]*Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр*
[2]*Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова*
Поступила в редакцию 6.05.2013 г.

Аннотация. Нейроцистицеркоз представляет собой наиболее распространенный во всем мире гельминтоз центральной нервной системы с многообразными клиническими проявлениями, самыми частыми из которых служат симптоматическая эпилепсия, головная боль и фокальный неврологический дефицит. Среди нейровизуализирующих методов диагностики заболевания наиболее чувствительным и специфичным является магнитно-резонансная томография. Иммуноферментный анализ помогает обнаружить жизнеспособных цистицерков в организме человека. В лечении доказана эффективность албендазола в сочетании с противосудорожной терапией.
Ключевые слова: цистицерк, судороги, иммуноблоттинг, ИФА, нейровизуализация, албендазол.

Abstract. Neurocysticercosis is the most common helminthic infection of the central nervous system worldwide with diverse clinical manifestations, the most common of which are symptomatic epilepsy, headaches, and focal neurologic deficit. Among neuroimaging diagnostic methods of the disease magnetic resonance imaging is the most sensitive and specific technique. Enzyme-linked immunosorbent assay helps identify viable cysticerci in the human body. Effectiveness of treatment with albendazole in combination with anticonvulsant therapy has been proved.
Keywords: cysticercus, seizures, immunotransfer blot assay, ELISA, neuroimagining, albendazole.

ВВЕДЕНИЕ

Цистицеркоз вызывается инкапсулированной личинкой свиного цепня, *Taenia solium,* относящегося к классу ленточных червей. Актуальность выбранной темы объясняется тем, что цистицеркоз головного мозга, или нейроцистицеркоз (НЦЦ), является самым распространенным гельминтозом центральной нервной системы (ЦНС) в развивающихся странах. В последнее время в силу упрощения системы международных перевозок и увеличения потока мигрантов из эндемичных регионов заболевание все чаще регистрируется в индустриально развитых странах, в том числе и в России [1].

В общем виде в жизненном цикле цестод выделяют три стадии – яйцо, личинка и взрослая особь [2]. Как правило, место промежуточного хозяина занимают свиньи, однако в этой роли может выступать и человек, когда им проглатываются яйца *T. solium.* В этом случае люди заболевают цистицеркозом. В желудочно-кишечном тракте белковоподобная оболочка яиц растворяется, они мигрируют через стенку кишечника и оседают в мягких тканях, преимущественно в мышечной, а также в ЦНС. Отдельные личинки (цистицерки), имплантируются в мозг и его оболочки, вызывая симптомы инфекции ЦНС, называемой НЦЦ.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

После попадания в ткани цистицерки в своем развитии последовательно проходят четыре важных стадии. Первая – это миграция паразитов в ЦНС, иногда с формированием диффузного отека головного мозга. У большинства пациентов данная фаза характеризуется легким или даже бессимптомным течением. Вторая стадия заключается в образовании через несколько месяцев тонкостенной кисты с жидкостью и живыми личинками внутри. Паразит ускользает из-под надзора иммунной системы хозяина благодаря секреции ингибитора сериновых протеаз тениастатина (teniastatin) [3]. На третьей стадии развивающаяся воспалительная реакция в окружающих тканях приводит к нарушению целостности стен-

© Кочеткова О. Н., Кочетков А. И., 2013

ки кисты, деградации и гибели личинок с превращением их в казеозные массы. Эти процессы ассоциируются с высвобождением содержимого кисты вместе с антигенами *T. solium* в ликвор и кровь. В конечном итоге происходит инволюция кисты с замещением ее соединительной тканью и петрификацией. В результате образуется неактивный кальцифицированный узелок [4].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НЦЦ

НЦЦ обладает широким спектром клинических проявлений от практически бессимптомных до жизнеугрожающих. Место нахождения кист играет определяющую роль в развитии симптоматики при экстрапаренхиматозном НЦЦ (субарахноидальном, желудочковом и цистицеркозе цистерн головного мозга), отличающимся нередко более тяжелым течением. Ниже представлены основные клинико-морфологические варианты НЦЦ (Рис. 1) [5].

1. Асимптоматический НЦЦ

Часто наблюдается в эндемичных регионах. Цистицерки находятся на второй стадии своего развития и уходят из-под иммунологического надзора хозяина.

2. Паренхиматозный НЦЦ.

Данная форма возникает в случае, когда цистицерки паразитируют в ткани головного мозга, преимущественно на границе серого и белого вещества. Наиболее характерным проявлением этой формы заболевания служат судороги. При паренхиматозном НЦЦ, как правило, также отмечаются головные боли, нарушения психического статуса и очаговый неврологический дефицит [7].

3. Субарахноидальный НЦЦ (цистицеркозный арахноидит).

У пациентов обычно наблюдается менингеальная симптоматика и признаки повышения внутричерепного давления (ВЧД). Возможно возникновение головной боли, рвоты, отека диска и атрофии зрительного нерва, угнетения сознания вплоть до комы.

4. Внутрижелудочковый НЦЦ.

В большинстве случаев интравентрикулярные кисты ведут к обструкции ликворопроводящих путей, гидроцефалии и повышению ВЧД [8].

5. Спинальный НЦЦ (НЦЦ спинного мозга).

Встречается редко, но при этом представляет собой самую тяжелую форму заболевания. Она может сопровождаться сдавлением спинного мозга с формированием парезов, недержанием мочи и кала, расстройствами чувствительности, радикулалгиями и синдромом конского хвоста.

6. Цистицеркоз глаз.

Наиболее характерна субретинальная локализация паразитов вблизи от макулы. Другими

Рис. 1. Различные варианты проявлений НЦЦ: A – множественные жизнеспособные паразитарные кисты (везикулярная стадия); B – одиночный участок усиления сигнала (цистицерк на стадии инволюции); C – множественные кальцификаты в ткани мозга; D – паразитарная киста в полости левого бокового желудочка; E – экстрапаренхиматозный субарахноидальный НЦЦ; F – цистицеркозный энцефалит (экстрапаренхиматозный НЦЦ); G – цистицеркоз глаз; H – цистицерки в мышечной ткани. [6]

местами оседания цистицерков служат передняя камера глаза, хрусталик и стекловидное тело.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

В ликворограмме приблизительно в 50% случаев отмечается плеоцитоз (обычно лимфоцитарный, иногда – эозинофильный), снижение содержания глюкозы и повышение давления открытия.

В настоящее время существуют усовершенствованные методы иммунологической диагностики тениоза/цистицеркоза. Твердофазный иммуноферментный анализ, или просто ИФА, является несложным экспресс-методом, позволяющим обнаружить антитела к цистицеркам в сыворотке крови. Так, при одном из способов постановки ИФА в качестве антигена используется гомогенат из кист цистицерков свиного цепня, полученный от свиней и нанесенный в виде точек на нитроцеллюлозную мембрану. Этот вариант ИФА, именуемый также как dot-ELISA test (dot enzyme-linked immunosorbent assay – точечный твердофазный иммуноферментный анализ), обладает достаточно высокой чувствительностью (56%) и специфичностью (92%) [9, 10]. Ученые из Mahidol university (Тайланд) во главе с P. Dekumyoy оценивали эффективность непрямого ИФА среди тайского населения, по их сведениям чувствительность данного метода составляет 96%, а специфичность – 86%. Недавно также была описана методика определения антигенов *T. solium* в моче при помощи ИФА с использованием моноклональных антител. Общая чувствительность данного теста в плане выявления живых паразитов равна 92%. Для выявления специфических антител специалистами Центров по контролю и профилактике заболеваний США было предложено применять для иммуноблоттинга, или EITB-исследования (Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay – иммунный электроблоттинг [Вестерн-блот]), очищенные экстрагированные антигены *T. solium*. При изучении ликвора, взятого у пациентов с НЦЦ, по технологии ИФА и EITB было установлено, что антитела из класса IgG к *T. solium* присутствуют практически во всех образцах [9]. В ходе исследования, выполненного в Мексике, для обнаружения жизнеспособных цистицерков, в организме человека ликвор, полученный от больных НЦЦ, анализировался при помощи ИФА с использованием моноклональных антител класса IgM для захвата повторяющихся углеводных антигенных эпитопов *T. solium* из сыворотки крови пациента. Чувствительность этого метода оказалась выше у больных с наличием воспалительной реакции и множественных паразитарных кист, в отличие от пациентов с одним очагом НЦЦ [11].

НЕЙРОВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Компьютерная томография (КТ) позволяет диагностировать НЦЦ на кистозной или гранулематозной стадии. Кисты могут быть как солитарными (одиночными), так и множественными и, как правило, достигают в диаметре 5-20 мм. У более чем половины детей, страдающих НЦЦ, обнаруживаются одиночные фокусы поражения. КТ превосходит по информативности магнитно-резонансную томографию в тех случаях, когда требуется выявить кальцификаты, наличие которых помогает дифференцировать гранулематозные изменения при НЦЦ (такие гранулемы имеют в своей стенке точечные кисты с участками кальцификации), от гранулем другого происхождения.

Для диагностики наилучшим методом служит МРТ благодаря высокой разрешающей способности и, как следствие, высокой чувствительности [12]. На МРТ хорошо определяются очаги, локализующиеся в спинном мозге, задней черепной ямке, стволе головного мозга, субарахноидальном пространстве и желудочках. Кроме того, повысить диагностическую мощность исследования можно путем применения в качестве контрастного вещества гадолиния. Также МРТ позволяет обнаружить мертвых личинок, так как при их гибели регистрируется усиление сигнала от стенок кисты, что свидетельствует о трансформации кисты в гранулему. В дополнение к этому, на МРТ (как и на КТ) виден вазогенный отек вокруг очага поражения, который указывает на развитие воспалительного реакции в ответ на гибель цистицерков (Рис. 2). По сравнению с КТ, МРТ является более чувствительным и специфичным методом исследования. МРТ помогает также в дифференциации различных форм атипичного течения НЦЦ [13]. Ученые из Sanjay Gandhi Postgraduate institute of medical science (Индия) во главе с S.Chawla изучали корреляцию между находками, обнаруженными на МРТ, и фактическими патогистологическими изменениями в организме свиней, болеющих НЦЦ. Из результатов работы следовало, что на Т2-взвешанных МР-томограммах визуализировались все те живые цистицерки, которые затем были выявлены при гистологическом исследовании тканей. Кроме того, как выяснилось

в ходе исследования, при ранней инволюции отдельных паразитарных кист могут возникать ситуации, когда отсутствует перифокальный отек, и на МРТ нет усиления сигнала от очагов поражения. В этом случае становится высоковероятной недооценка стадии развития НЦЦ и ошибочное отнесение погибших цистицерков к разряду жизнеспособных [14].

Рис. 2. На МР-томограмме определяется поликистозное объемное образование (рацемозный цистицерк) левого полушария мозжечка с нечеткими контурами [13].

НЕЙРОЦИСТИЦЕРКОЗ И СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ

В настоящее время имеются неопровержимые доказательства способности НЦЦ приводить к развитию судорожных припадков и эпилепсии. Хотя судороги служат главным клиническим симптомом паренхиматозного НЦЦ, в последних исследованиях особо подчеркивается тот факт, что судорожный синдром представляет собой следствие системного воспалительного ответа организма хозяина, и по этой причине он может наблюдаться даже у пациентов с наличием только кальцификатов и отсутствием живых цистицерков [15, 16]. Со стороны хозяина конечным итогом воспалительного ответа на инвазию личинки *T. solium* является возникновение хронического кальфицированного нейроцистицеркоза – наиболее распространенной формы заболевания. С учетом вышесказанного становится понятно, почему единичные или множественные мелкие точечные кальцификаты, которые в большинстве своем есть ничто иное как кальцифицированные цистицеркозные гранулемы, столь часто обнаруживаются у населения из эндемичных регионов. Следует отметить, что с клинической точки зрения данные фокусы активны, поскольку они также могут вызывать судорожные припадки и очаговые неврологические симптомы у указанных лиц. Иногда вокруг таких кальцифицированных зон присутствует перифокальный отек [16]. Равным образом солитарные паразитарные гранулемы способны приводить к возникновению судорог [1] и трансформироваться в эпилептический очаг. Кроме того, при участии ионов кальция может формироваться нерастворимый матрикс, из которого в определенные моменты высвобождаются инкорпорированные (накопленные) антигены *T. solium* [16].

Прогноз в отношении рецидива судорожных припадков у пациентов с впервые выявленным НЦЦ зависит от того, присутствуют или нет в головном мозге активные очаги. После первого острого эпизода симптоматических судорог, ассоциированных с персистированием в головном мозге активных паразитарных фокусов, вероятность повторения припадка оценивается как высокая. Низкий риск рецидива судорог наблюдается у тех лиц, у кого очаги НЦЦ очищаются и подвергаются инволюции; в данном случае он сопоставим с риском судорожных припадков при кровоизлияниях в мозг, ведущих впоследствии к статической энцефалопатии. Пациенты с НЦЦ должны получать противовосудорожные препараты (ПСП) до тех пор, пока на КТ не исчезнут острые очаги [17]. В дальнейшем в течение первого года общий риск рецидива судорожных припадков составляет 40%. Целесообразно мониторировать с помощью КТ активность паразитарных кист и продолжать назначение ПСП до полного разрешения активных очагов, после чего антиконвульсанты могут быть отменены. Рецидив судорожных припадков среди пациентов с рассосавшимися цистицеркозными кистами встречается в среднем в 22% случаев, что находится в соответствии с аналогичным показателем при других структурных нарушениях головного мозга и прочих острых симптоматических судорогах [17].

Почти у 85% пациентов с одиночной церебральной цистицеркозной гранулемой наблюдается благоприятный исход в отношении судорожного синдрома, сопровождающийся разрешением очагов и ранней отменой ПСП. Вместе с тем, примерно в 15% случаев отмечается возобновление судорожных припадков, что требует пролонгирования противосудорожной терапии на более длительный срок [15].

У детей клинические проявления судорожного синдрома при НЦЦ несколько отличаются от таковых у взрослых. У большинства из них развиваются парциальные припадки [18]. При нейровизуализации, как правило, обнаруживаются одиночные очаги усиления сигнала. Как бы то ни было, но прогноз у детей достаточно благоприятный. Вероятность рецидива судорог оценивается

как низкая, за исключением пациентов с множественными очагами поражения [19].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение НЦЦ заключается, как правило, в применение противопаразитарных препаратов параллельно с симптоматической терапией. Если у пациента диагностирован паренхиматозный НЦЦ в неактивной стадии, и при нейровизуализации обнаружены кальцифицированные очаги или признаки гибели паразитов, противопаразитарные препараты обычно не назначаются [20]. Поскольку у данных больных часто развиваются судорожные припадки, им также показана длительная терапия антиконвульсантами. Однако следует помнить, что таким пациентам может потребоваться выполнение вентрикулоперитонеального шунтирования [8].

Лицам с активным паренхиматозным НЦЦ показано назначение албендазола – антигельминтного препарата, производного бензимидазола. Суточная доза албендазола составляет 15 мг/кг/сут, ее делят на две равные части для приема per os [21]. Продолжительность курса лечения – от 8 до 28 дней, препарат назначают вместе с дексаметазоном.

В лечении активного экстрапаренхиматозного НЦЦ до последних лет при внутрижелудочковой форме заболевания проводилось хирургическое удаление цистицерков из желудочков мозга, с наложением вентрикулоперитонеального шунта. Сейчас, как менее инвазивный метод используется нейроэндоскопическая экстракция внутрижелудочкового НЦЦ.

Среди детей, как ни удивительно, результаты клинических исследований иные. Частота разрешения паразитарных фокусов по данным КТ, а также число детей, у которых не возникали судороги, были одинаковыми в группах, принимавших албендазол и плацебо. Из вышесказанного следует, что у детей, страдающих НЦЦ и имеющих кольцевидные очаги усиления сигнала на КТ, изолированная противопаразитарная терапия не влияет на течение заболевания [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НЦЦ имеет многообразные клинические проявления, среди которых наиболее часто встречаются эпилептические припадки. Лечение НЦЦ должно быть индивидуальным и подбираться исходя из локализации и количества цистицерков, а также особенностей иммунного ответа хозяина. Противопаразитарные препараты рекомендуется использовать у больных с активными либо множественными очагами поражения и при отсутствии признаков их кальцификации. В ряде случаев минимизировать реакцию организма хозяина на гибнущих цистицерков можно с помощью короткого курса кортикостероидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заплотная А.А. Поражения ЦНС, вызванные цестодами: нейроцистицеркоз / А.А. Заплотная // Новости медицины и фармации. — 2010. —№ 330. — С. 37-42.

2. Neurocysticercosis – a review / Ansari J.A. [et al.] // Kathmandu University Medical Journal. — 2003. — Vol. 1, № 1. — P. 48-55.

3. Kulkantrakorn K. Neurocysticercosis: Revisited / K. Kulkantrakorn // Journal of Infectious Diseases and Antimicrobial Agents. — 2005. — Vol. 22, №1. — P. 22-38.

4. Ахапкина И.Г. Некоторые аспекты гельминтозов / И.Г. Ахапкина // Consilium Medicum Педиатрия. — 2011. — № 1. — С. 75-78.

5. Штульман Д.Р. Неврология. Справочник врача. 2-е издание, переработанное и дополненное / Д.Р. Штульман, О.С. Левин. — М.: МЕД-пресс-информ, 2002. — 784 с.

6. Garcia H.H. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease / H.H. Garcia, O.H. Del Brutto // The Lancet Neurology — 2005. — Vol. 5, № 10. — P. 653-661.

7. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. – Т. 1 / Под ред. Н.Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. – 2-е изд. перераб. и доп. — М.: Медицина, 2001. — 744 с.

8. CT ventriculography for diagnosis of occult ventricular cysticerci / S.R. Herrera [et al.] // Surgical Neurology International. — 2010. — Vol. 1, № 1. — P. 92-96.

9. Human neurocysticercosis: comparison of different diagnostic tests using cerebrospinal fluid / L. Michelet [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2011. — Vol. 49, № 1. — P. 195-200.

10. Biswas R. Dot-ELISA for the diagnosis of neurocysticercosis / R. Biswas, S.C. Parija, S.K. Narayan // Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo — 2004. — № 46. — P. 249-252.

11. Singhi P. Neurocysticercosis / P. Singhi // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. — 2011. — Vol. 4, № 2. — P. 67-81.

12. Del Brutto O.H. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis / O.H. Del Brutto, V. Ra-

jshekhar, A.C. White Jr // Neurology. — 2001. — №57. — P. 177-183.

13. Racemose Cysticercosis in the Cerebellar Hemisphere / S.-W. Kim [et al.] // Journal of Korean Neurosurgical Society. — 2010. — Vol. 48, № 1. — P. 59-61.

14. Saranya D. A case of disseminated neurocysticercosis / D. Saranya, M. Jawar, K. Bhanu // Annals of Indian Academy of Neurology. — 2011. — Vol. 14, № 1. — P. 56-57.

15. Нейроцистицеркоз как причина симптоматической эпилепсии / В. А. Автухов [и др.] // Здравоохранение Дальнего Востока. — 2004. — № 5. — С. 39-41.

16. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis / T. E. Nash [et al.] // Neurology. — 2004. — №62. — P. 1934-1938.

17. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis / H.H. Garcia [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2004. — № 350. — P. 249-258.

18. Gadqil P. Pediatric epilepsy: The Indian experience / P. Gadqil, V. Udani // Journal of Pediatric Neurosciences. — 2011. — Vol. 6., № 3 (Suppl.). — P. 126-129.

19. Поляков В. Е. Тениоз и цистицеркоз у детей – инвазия свиным (вооруженным) цепнем / В. Е. Поляков, Г. И. Клайшевич, В. Н. Лялина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 3. — С. 16-20.

20. Опыт лечения цистицеркоза головного мозга азиноксом / Н.И. Тумольская [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2002. — № 4. — С. 44-46.

21. Efects of albendazole treatment on neurocysticercosis: a randomized controlled trial / A. Carpio [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. — 2008. — Vol. 79, № 9. — P. 1050-1055.

Кочеткова Ольга Николаевна — врач-невролог высшей категории, Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр; e-mail: ondkr@bk.ru

Kochetkova Olga N. — neurologist, doctor of the highest skill category, Voronezh Regional Clinical Advisory-Diagnostic Center; e-mail: ondkr@bk.ru

Кочетков Алексей Иванович — врач функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова; e-mail: ak_info@list.ru

Kochetkov Aleksey I. — doctor of functional diagnostics, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov; e-mail: ak_info@list.ru