

кишки была сохранена лишь очень незначительная её часть, в то же время илеоцекальный угол и толстая кишка были оставлены полностью. У пациентов накладывался межкишечный анастомоз конец в конец. При синдроме Цюльцера-Уилсона данные дети тоже могут родиться доношенными, они оперируются в первые дни жизни, чаще всего этим детям накладывается илиостома с выключением толстого кишечника из процесса пищеварения, а позднее возможно и полное удаление кишки. По данным литературы некротический энтероколит чаще развивается у недоношенных детей с низкой массой тела [11,12], что совпадает с нашими наблюдениями. Резекция тонкой киш-

ки у данных пациентов в отличие от вышеперечисленных может быть произведена не только в первые дни, но и в первые недели жизни.

Выявленные особенности развития СКК у детей позволят лучше определять группу риска среди пациентов, сроки возможной резекции тонкой кишки и планировать оперативное вмешательство и послеоперационное ведение данных пациентов.

Необходимо отметить, что важной причиной СКК у детей также является гастрошизис [9,16]. В данное исследование дети с подобным диагнозом не вошли, однако изучение особенностей развития СКК у данных пациентов требует дальнейших исследований.

**Сведения об авторе статьи:**

**Хасанов Расуль Ринатович** – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khasanovrasul@gmail.com.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Sulkowski, J.P. Management of short bowel syndrome / J.P. Sulkowski, P.C. Minneci // Pathophysiology: the official journal of the International Society for Pathophysiology. – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 111-118.
2. Лечение детей с синдромом короткой кишки: федеральные клинические рекомендации / Ю.А. Аверьянова [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 92-108.
3. Rege A.S. Autologous Gastrointestinal Reconstruction: Review of the Optimal Nontransplant Surgical Options for Adults and Children With Short Bowel Syndrome/ A.S. Rege, D.L. Sudan // Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. – 2013 – Vol. 28, № 1. – P. 65-74.
4. Goulet, O. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children / O. Goulet, F. Sauvat // Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. – 2006. – Vol. 9, № 3. – P 304-313.
5. Wales, P.W. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology / P.W. Wales, E.R. Christison-Lagay // Seminars in pediatric surgery. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 3-9.
6. Improved survival in a multidisciplinary short bowel syndrome program / B.P. Modi [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2008. Vol. 43, № 1. – P. 20-24.
7. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success / A.U. Spencer [et al.] // Annals of surgery. – 2005 – Vol. 242, № 3. – P 403-409.
8. Современный взгляд на синдром короткой кишки у детей / П.П. Хасанов [и др.] // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 40-44.
9. Current practice and future perspectives in the treatment of short bowel syndrome in children-a systematic review / S. Weih [et al.] // Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. – 2012. – Vol. 397, № 7. – P 1043-1051.
10. Report of 111 consecutive patients enrolled in the International Serial Transverse Enteroplasty (STEP) Data Registry: a retrospective observational study / B.A. Jones [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2013. – Vol. 216, № 3. – P. 438-446.
11. Classification, epidemiology and aetiology / G.I. Koffeman [et al.] // Best practice & research Clinical gastroenterology. – 2003. – Vol. 17, № 6. – P. 879-893.
12. Very low birth weight preterm infants with surgical short bowel syndrome: incidence, morbidity and mortality, and growth outcomes at 18 to 22 months / C.R. Cole [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, № 3. – P. e573-582.
13. Neonatal short bowel syndrome: Population-based estimates of incidence and mortality rates / P.W. Wales [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2004. – Vol. 39, № 5. – P. 690-695.
14. Serial transverse enteroplasty to facilitate enteral autonomy in selected children with short bowel syndrome / T. Wester [et al.] // The British journal of surgery. – 2014. – Vol. 101, № 10. – P. 1329-1333.
15. Результаты аутологических интестинальных реконструкций при синдроме короткой кишки у детей / Ю.В. Аверьянова [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – Т. 19, № 5. – С. 16-19.
16. Impact of infantile short bowel syndrome on long-term health-related quality of life: a cross-sectional study / J.F. Olieman [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2012. – Vol. 47, № 7. – P. 1309-1316.

УДК 616.8-085.2/.3

© Э.Р. Хасанова, К.З. Бахтиярова, 2017

Э.Р. Хасанова, К.З. Бахтиярова  
**НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
 ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

Неврологические нарушения можно отнести к довольно частым, но мало изученным осложнениям после трансплантации внутренних органов, степень их тяжести может варьировать от умеренных до крайне тяжелых проявлений расстройств

нервной системы. В настоящей статье сообщается о трех пациентах с различными неврологическими нарушениями после ортотопической трансплантации трупной печени и аллотрансплантации почек, а также рассматриваются вероятные причины развития данных осложнений, клинические проявления, терапевтическая тактика ведения пациентов после трансплантации внутренних органов и профилактика возникновения неврологических расстройств. Пациенты, наблюдавшиеся в клинике, находились на иммуносупрессивной терапии с включением такролимуса или циклоспорина. Использование данных лекарственных средств способствует развитию инфекционных и токсических поражений нервной системы, повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что сопровождается вазогенным отеком головного мозга. Повреждение ГЭБ в этом случае опосредованно снижением экспрессии гликопротеина-P, локализованного на цитоплазматических мембранах эндотелиоцитов гистогематических барьеров, основной функцией которого являются препятствие всасыванию ксенобиотиков, а при их попадании в организм скорейшее выведение. Возникшие осложнения, вероятнее всего, связаны именно с развитием вышеупомянутых патологических процессов.

**Ключевые слова:** энцефалопатия, абсцесс головного мозга, вирусный менингоэнцефалит, трансплантация печени, трансплантация почки, такролимус, циклоспорин.

E.R. Khasanova, K.Z. Bakhtiyarova

## NEUROLOGICAL DISORDERS AFTER INTERNAL ORGANS TRANSPLANTATION

Neurological disorders are quite frequent, but poorly studied complications after internal organs transplantation. Their severity can vary from mild to major manifestations of nervous system disorders. In this paper we report about three patients with different neurological complications after orthotopic cadaveric liver transplantation and allograft renal transplantation. And we also consider the probable reasons for development of these complications, clinical implications, therapeutic management of patients after internal organs transplantation and prevention of neurological disorders. These patients received immunosuppressive therapy with the inclusion of tacrolimus or cyclosporine. The use of these medicines facilitates the development of infectious and toxic lesions of the nervous system, damages the blood-brain barrier (BBB), which is accompanied by vasogenic swelling of the brain. Damage to the BBB in this case is mediated through the reduced expression of glycoprotein-P, which is localized on cytoplasmic membranes of endothelial cells of histohematogenous barriers, main function of which is to create an obstacle to the absorption of xenobiotics, and in case they enter the body – their early elimination. Arisen complications are most likely associated with the development of the aforementioned pathological processes.

**Key words:** encephalopathy, brain abscess, viral meningoencephalitis, liver transplantation, renal transplantation, tacrolimus, cyclosporine.

Неврологические нарушения можно отнести к довольно частым, но мало изученным осложнениям после трансплантации внутренних органов, степень их тяжести может варьировать от умеренных до крайне тяжелых проявлений расстройств нервной системы.

Частота неврологических осложнений при трансплантации печени находится между 8 и 47%, к ним можно отнести энцефалопатию, сосудистые нарушения, инфекционные поражения нервной системы, опухоли мозга, полинейропатию [2]. Изменения иммунной системы после пересадки почки могут стимулировать развитие опухоли мозга и инфекционных поражений нервной системы. Опухоли чаще возникают у больных, получающих интенсивную иммуносупрессорную терапию. Системная грибковая инфекция – частое осложнение после пересадки почки (она обнаруживается в половине летальных случаев), которое может привести к развитию абсцесса головного мозга. Более редкие осложнения после пересадки почки – это менингит, токсоплазмоз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия [1].

Риск развития нейротоксичных эффектов на фоне приема такролимуса варьирует в зависимости от того, какой орган был трансплантирован. Частота возникновения нейротоксичных эффектов на фоне приема такролимуса колеблется от 25 до 31% [3]. Большинство неврологических нарушений возникает после трансплантации печени (3,6%) и значительно реже при трансплантации сердца

или легких [3, 4]. Нейротоксичное действие такролимуса на клетки остается до конца не изученным, оно также сходно с побочными эффектами, возникающими на фоне приема циклоспорина, что подтверждается наличием в клинической картине аналогичных симптомов и синдромов, а также характерных изменений в веществе головного мозга по данным КТ и МРТ [5].

Наиболее информативными являются изображения, полученные при проведении МРТ головного мозга в режиме FLAIR и T<sub>2</sub>, которые характеризуются гиперинтенсивным сигналом от подкорковых ядер и центрального белого вещества головного мозга. Такая картина наиболее характерна при энцефалопатии, развившейся на фоне приема такролимуса [6,7].

Клинический случай 1.

Пациентка П., 29 лет, в экстренном порядке доставлена в хирургическое отделение трансплантации с жалобами на слабость, головокружение, боли в нижних конечностях, спине, бессонницу, гиперсаливацию, повышение массы тела на 7-8 кг. Больна циррозом печени в течение нескольких лет. Симптомы нарастали в течение двух недель. В 2014 году произведена ортотопическая трансплантация трупной печени по поводу цирроза печени неясной этиологии с синдромом печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипопропротеинемия), портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) I степени, расширения воротной, се-

лезеночной вен, гепатоспленомегалии. Синдром печеночной энцефалопатии по Чайлд-Пью “С”, MELD 18 баллов. Пациентка находится на постоянной иммуносупрессивной терапии, которая включает в себя назначение такролимуса в дозе 10 мг в день, микофеноловой кислоты 720 мг в день, метилпреднизолона 4 мг в день. Пациентка связывала ухудшение состояния со сменой иммунодепрессанта такролимус тева на такросел.

На момент осмотра состояние пациентки средней степени тяжести. Сознание сохранено, положение активное. Описывает эпизоды зрительных и слуховых галлюцинаторных включений. Критика к своему состоянию отсутствует, ухудшение состояния связывает со сменой иммуносупрессивной терапии. Выражены когнитивные нарушения. Эмоционально лабильна. Черепно-мозговые нервы: очаговой патологии не выявлено. Гиперсаливация, дизартрия. Мышечный тонус повышен больше в ногах по смешанному типу. Глубокие рефлексы умеренной живости, симметричные. Патологических рефлексов нет. Отмечает нарушение ходьбы в течение последних двух месяцев. Постуральный тремор верхних конечностей более выражен в правой руке. Чувствительные нарушения не выявлены. Имеется нарушение мочеиспускания в виде недержания, а также задержки мочи, которая появилась около двух месяцев назад. Менингеальные знаки отрицательные.

Лабораторные показатели: лейкоциты  $4,4 \times 10^9$ /л; эритроциты  $4,91 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 141 г/л; гематокрит 42 %; тромбоциты  $123 \times 10^9$ /л; коэффициент анизотропии тромбоцитов 47,4; средний объем тромбоцитов 8,1; ширина распределения тромбоцитов 11,5; общий белок 77,0 г/л; альбумин 48,0 г/л; альбумин-глобулиновый коэффициент 1,66; мочевины 9,6 ммоль/л; креатинин 87,0 мкмоль/л; глюкоза 6,12 ммоль/л; билирубин общий 11,2 мкмоль/л; АЛТ 36,0 Ед/л; АСТ 27,0 Ед/л; калий 4,1 ммоль/л; натрий 142 ммоль/л; кальций ионизированный 1,08 ммоль/л; креатинкиназа 200,0 МЕ/л; креатинкиназа МВ 28,0 МЕ/л; ЛДГ 518,0 МЕ/л; индекс АПТВ – 0,88; протромбин по Квику – 101%; МНО-0,95, холестерин 3,87 ммоль/л; триглицериды 1,04 ммоль/л; холестерин ЛПОНП 0,47.

Концентрация такролимуса в крови 3,8 нг/мл (N).

Антитела к *Treponema pallidum*, вирусу иммунодефицита человека, цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса типа 1 и 2, вирусам гепатита В и С не обнаружены.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга (рис. 1) были выявлены признаки гепатолентикулярной дегенерации. На ДВИ- и ADC-картах наблюдался гипоинтенсивный сигнал от базальных ядер, был выставлен диагноз энцефалопатия неясной этиологии с пирамидно-экстрапирамидными нарушениями, дизартрией, психоорганическим синдромом, постуральной неустойчивостью. Болезнь Вильсона-Коновалова после консультации нейрогенетика и проведения дополнительных лабораторных исследований не подтвердилась.

Пациентка находилась на стационарном лечении в течение трех дней с диагнозом состояние после трансплантации трупной печени от 31.03.2014 г. по поводу цирроза печени неясной этиологии с синдромом печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипопроотеинемия), портальная гипертензия ВРВП I степени, расширение воротной и селезеночной вен, гепатоспленомегалия. Синдром печеночной энцефалопатии по Чайлду-Пью “С”, MELD 18 баллов.

Сопутствующий диагноз энцефалопатия неясной этиологии с пирамидно-экстрапирамидными нарушениями, дизартрией, психоорганическим синдромом, эпизодическими галлюцинаторными включениями, постуральной неустойчивостью.

Проводилась иммуносупрессивная терапия – без изменений: такролимус в дозе 10 мг в сутки; микофеноловая кислота 720 мг в сутки; метилпреднизолон 4 мг в сутки. Анксиолитическая терапия гидроксизин 37,5 мг в сутки, нейролептическая терапия хлорпротиксеном 12,5 мг в сутки.

Пациентка выписана из клиники по собственному желанию для амбулаторного лечения у невролога и психотерапевта по месту жительства.

Таким образом, анализ литературных данных в корреляции с данными анамнеза, неврологическим статусом и нейровизуализационной картиной (патологические сигналы с двух сторон от подкорковых ядер: гиперинтенсивный в T<sub>2</sub>, гипоинтенсивный в T<sub>1</sub>, гипоинтенсивный сигнал на DWI- и ADC-картах) позволяет подтвердить диагноз такролимус-индуцированной энцефалопатии у пациентки П. Пациентка осмотрена через три месяца, проявления психоорганического синдрома неуклонно прогрессируют в сочетании с неврологическими нарушениями, описанными ранее. Терапия иммунодепрессантами продолжается.

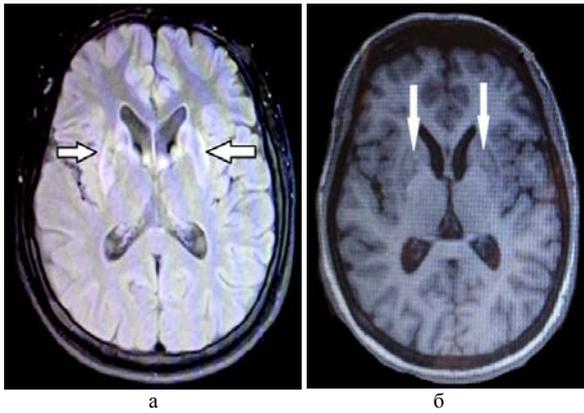


Рис.1. МРТ головного мозга пациентки П. Гиперинтенсивный однородный сигнал от базальных ядер (хвостатое ядро, скорлупа, ограда) билатерально в T<sub>2</sub>-режиме (а) и гипоинтенсивный сигнал от тех же структур в режиме T<sub>1</sub> (б)

### Клинический случай 2.

Пациентка Х., 39 лет, в экстренном порядке переведена в неврологическое отделение из районной больницы с жалобами на неустойчивость при ходьбе, ухудшение памяти, головные боли и общую слабость.

С 2012 года состоит на учете у нефролога с диагнозом хронический гломерулонефрит. Консервативно-курабельная стадия хронической почечной недостаточности. Аллотрансплантация трупной почки проведена в феврале 2015 года по поводу хронического гломерулонефрита с исходом в нефросклероз (трупный орган совместимый АВ0 HLA DR 17 (03), слабоположительный кросс-матч). Больная находится на непрерывной иммуносупрессивной терапии такролимусом 10 мг в сутки, микофеноловой кислотой 720 мг в сутки. В августе 2015 года был первый приступ с потерей сознания, поворотом глаз в сторону, тонико-клоническими судорогами, непроизвольным мочеиспусканием. Продолжительность приступа составила около трех минут, приступ амнезирован. В районной больнице была проведена компьютерная томография головного мозга. На серии томограмм патологических изменений не выявлено. В сентябре 2015 года приступы повторились, была серия из пяти приступов с потерей сознания, тонико-клоническими судорогами, прикусом языка, непроизвольным мочеиспусканием, цианозом кожных покровов продолжительностью около трех минут, приступы амнезированы. В межприступные периоды приходила в сознание. Санитарным транспортом доставлена в центральную районную больницу. Был назначен леветирацетам 125 мг в день. Через два дня пациентка переведена в неврологическое отделение Республиканской клинической больницы.

При поступлении тяжесть состояния пациентки была обусловлена инфекционно-токсическим синдромом, прогрессирующим нарастанием общемозговых симптомов, наличием менингеальных симптомов, угнетением сознания до степени глубокого оглушения, нарушением функций тазовых органов.

Лабораторные показатели: тромбоцитопения  $54 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитоз  $12,7 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 57 мм/ч.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга (рис. 2 и 3) были выявлены множественные объемные образования. На ДВИ- и ADC-картах – очаги с резким ограничением диффузии. После внутривенного введения контраста наблюдалось интенсивное кольцевидное накопление вещества в полушариях мозга и мозжечке. Данные нейровизуализации характерны для множественных абсцессов головного мозга.

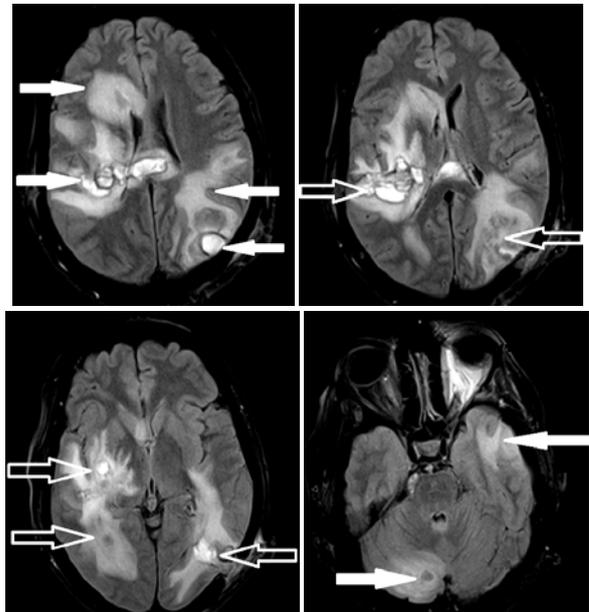


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Х. Гиперинтенсивные очаги в полушариях мозга и мозжечке в T<sub>2</sub>-режиме. Состояние до оперативного вмешательства

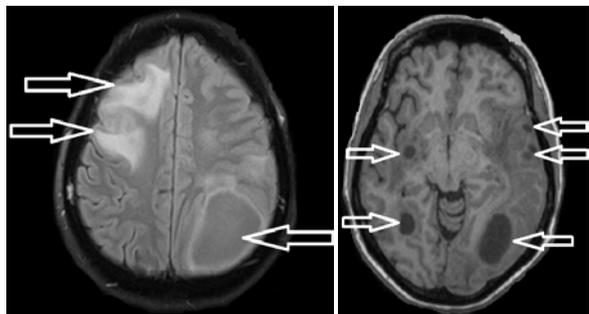


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки Х. после внутривенного введения контрастного вещества. Отмечается интенсивное кольцевидное накопление вещества. По данным МР-сигнала множественные абсцессы. Состояние до оперативного вмешательства

Переведена в отделение нейрохирургии с диагнозом множественные абсцессы головного мозга на фоне иммуносупрессивной терапии. Хронический абсцесс левых теменно-затылочных долей головного мозга. Учитывая клиническую картину и прогрессирующее ухудшение состояния пациентки, было принято решение об экстренном оперативном вмешательстве. Проведено наложение трепанационного отверстия в левой теменно-затылочной области с удалением и дренированием абсцесса головного мозга (рис. 4). После операции отмечалась незначительная положительная динамика в неврологическом статусе в виде восстановления сознания, но сохранялся очаговый неврологический дефицит, имевший место до оперативного вмешательства. Спустя несколько дней состояние пациентки стало крайне тяжелым. Ухудшение состояния с учетом лабораторных и инструментальных данных, было связано с токсическим действием такролимуса. Решением консилиума иммуносупрессивная терапия была временно прекращена. Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего лечения с диагнозом множественные абсцессы головного мозга на фоне иммуносупрессивной терапии с синдромом центрального тетрапареза, вестибуло-атактическим синдромом, судорожным синдромом. Состояние после костно-пластической трепанации левой теменно-затылочной области с удалением и дренированием абсцесса головного мозга. Сопутствующий диагноз хроническая болезнь почек III стадии. Нефропатия трансплантата. Аллотрансплантация трупной почки от 2015 года по поводу хронического гломерулонефрита с исходом в нефросклероз.



Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки Х. Состояние после наложения трепанационных отверстий. Субтотальное удаление нескольких абсцессов. Множественные абсцессы полушарий мозга и мозжечка в стадии разрешения

Длительная лекарственная иммуносупрессия у пациентки Х. явилась основной причиной развития множественных абсцессов

головного мозга. Клиническая картина, неврологический статус и результаты МРТ головного мозга подтверждают данный диагноз. Несмотря на то, что после оперативного вмешательства идентификация возбудителя не проводилась, пациентка находилась на эмпирической антибактериальной терапии антибиотиком широкого спектра действия в комбинации с антифунгицидным препаратом.

Спустя три месяца после заболевания состояние пациентки расценивается как относительно удовлетворительное. Пациентка возобновила прием иммуносупрессивных препаратов в минимальных дозах: такролимус 2 мг в сутки, микофеноловая кислота 720 мг в сутки. Сохраняется незначительный неврологический дефицит: постуральный тремор правой руки легкой степени выраженности, гипестезия в виде вертикальной полосы по наружной поверхности левой ноги («лампас» на ноге).

#### *Клинический случай 3.*

Пациентка А., 29 лет, поступила в неврологическое отделение в плановом порядке переводом из районной больницы с жалобами на головные боли, возникающие по утрам (с 08:00 до 10:00), с тошнотой, слезотечением, проходящие к обеду.

Больна в течение двух недель. В день заболевания развилась слабость, появилось ощущение подъема температуры. Через несколько часов развился судорожный приступ с тризмом жевательной мускулатуры, тоническим напряжением мышц верхних конечностей, выделением пены изо рта с примесью крови. Санитарным транспортом доставлена в районную больницу. Пациентка не помнила события с момента развития судорожного приступа, развились острое помрачение сознания, дезориентация, амнезия. Сознание восстановилось спустя двое суток от начала заболевания. В течение этих дней зафиксировано повышение температуры тела до 40° С. Пациентка переведена в неврологическое отделение Республиканской клинической больницы.

В детском возрасте у пациентки выявлена аномалия развития мочевыделительной системы (поликистоз почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс). В связи с нарастанием хронической почечной недостаточности в 2005 году произведена аллотрансплантация родственной почки от матери. Находится на двухкомпонентной иммуносупрессивной терапии циклоспорином 325 мг в сутки, микофеноловой кислотой 1440 мг в сутки. За месяц до развития неврологических расстройств отмечала эпизоды повышения тем-

пературы тела до субфебрильных цифр, в связи с этим принимала комбинированный антимикробный препарат по 1 таблетке два раза в день в течение семи дней (тинидазол+ципрофлоксацин 600/500 мг).

При поступлении состояние расценивалось как относительно удовлетворительное. Сознание сохранено. В неврологическом статусе наличие горизонтального мелкоамблиопического нистагма в крайних боковых отведениях, саккадические подергивания глазных яблок, положительные рефлексорные орального автоматизма. Сила мышц конечностей достаточная – до 5,0 балла. Глубокие рефлексоры с рук симметрично повышены, рефлексоры с ног симметричны, живые. Вызывается рефлексор Бабинского с левой ноги. Имеются признаки мозжечковой атаксии, постуральный тремор. Чувствительных нарушений не выявлено. Гипергидроз кистей и стоп. Менингеальные знаки: симптом Данцига, симптом Кернига под углом 170°.

**Лабораторные показатели:** лейкоциты  $6,0 \times 10^9$ /л; эритроциты  $3,07 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты  $403,0 \times 10^9$ /л; гемоглобин 81 г/л; палочкоядерные 5%; сегментоядерные 64%; эозинофилы 3%; моноциты 9%; лимфоциты 9%; СОЭ 40 мм/ч; общий белок 70,6 г/л; креатинин 153,8 мкмоль/л; мочевины 5,39 ммоль/л; билирубин общий 3,7 мкмоль/л; АЛТ 14,8 Ед./л; АСТ 32,3 Ед./л; глюкоза 4,29 ммоль/л; холестерин 5,21 ммоль/л; АПТВ 14,6; ПТИ 56,7; АЧТВ 25,1; МНО 1,1.

Антитела к *Treponema pallidum*, вирусу иммунодефицита человека, вирусам гепатита В и С не обнаружены.

ИФА крови на наличие антител к герпес-вирусам: антитела IgG к ядерному антигену НА вируса Эпштейна – Барра (анамнестические антитела) 3,46 ОЕ положительные; антитела IgG к раннему антигену ЕА вируса Эпштейна – Барра (антитела острого периода) 0,06 ОЕ; антитела IgM к капсидному антигену VCA вируса Эпштейна – Барра (антитела острого периода) 0,08 ОЕ, антитела IgM к цитомегаловирусу 0,568 ОЕ (положительные). Кровь на стерильность: роста бактерий нет.

Концентрация циклоспорина А в плазме крови: нулевая проба – 131 нг/мл, двухчасовая проба – 588,5 нг/мл.

Спинальная жидкость бесцветная, прозрачная, pH 8,0; белок 1,09 г/л; Реакция Панди +; плеоцитоз 416:3 из них 95% мононуклеары, 5% полинуклеары; глюкоза 2,2 ммоль/л. При прямой бактериоскопии ликвора бактерии и грибы не обнаружены.

ПЦР ликвора на вирусы: обнаружены  $6,7 \times 10^3$  копий/мл вируса Эпштейна–Барра. Цитомегаловирус и вирусы простого герпеса типа 1 и 2 не обнаружены. Кислотоустойчивые микобактерии в ликворе не обнаружены.

При проведении МРТ головного мозга (рис. 5 и 6) выявлены признаки мультифокальных очаговых поражений белого вещества обоих полушарий головного мозга и обоих полушарий мозжечка (множественные патологические очаги неоднородно гиперинтенсивные в режиме T<sub>2</sub> и FLAIR, в правой лобной доле с субкортикальным расположением, в правой теменной доле, парасагиттально в левой теменной доле, мелкие очаги в левой лобно-теменной доле, в проекции базальных ядер справа, в проекции валика мозолистого тела слева, перивентрикулярно задним рогами боковых желудочков, а также аналогичные единичные патологические очаги в полушариях мозжечка). Данная МР-картина может соответствовать острому диссеминированному энцефаломиелиту, необходимы клинические корреляции, рекомендован контроль в динамике через 3-4 недели.

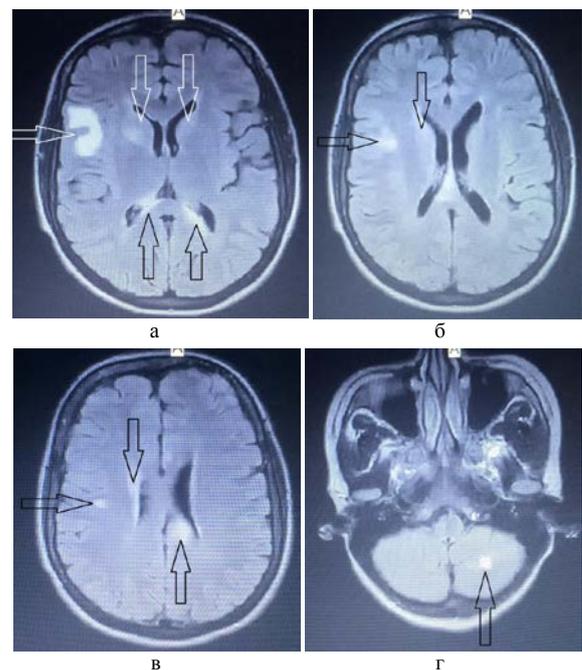


Рис. 5. МРТ головного мозга пациентки А. при поступлении. Гиперинтенсивные очаги в правой лобной доле, в проекции базальных ядер (а,б), в правой теменной доле, в проекции валика мозолистого тела слева (в), перивентрикулярно задним рогами боковых желудочков (а,в), в левом полушарии мозжечка (г) в режиме FLAIR

Согласно полученным лабораторным данным и данным нейровизуализации выставлен диагноз вирусный менингоэнцефалит (вероятно, герпетической этиологии), период обратного развития с двусторонней пирамидной симптоматикой, вегетативной дисфункцией.

Сопутствующий диагноз хроническая болезнь почек 3б стадии. Нейропатия трансплантата, аллотрансплантация родственной почки от 2005 года по поводу врожденной аномалии развития мочевыводящей системы (поликистоз почек, двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс). Миокардиодистрофия. Ренальная остеодистрофия. Хроническая железодефицитная анемия тяжелой степени.

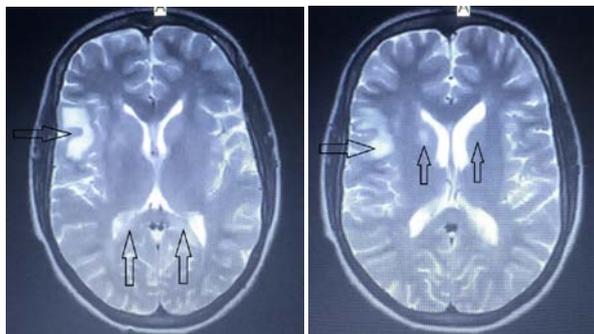


Рис. 6. МРТ головного мозга пациентки А. при поступлении. Гиперинтенсивные очаги в правой лобной доле, в проекции базальных ядер, перивентрикулярно задним рогам боковых желудочков в T<sub>2</sub>-режиме

Доза иммунодепрессантов была снижена: циклоспорин до 225 мг в сутки, микофеноловой кислоты до 720 мг в день. Проводилась противовирусная терапия ацикловиром 1000 мг в день в течение 14 дней, антибактериальная терапия цефотаксимом 2000 мг в день в течение 13 дней, терапия антифунгицидным препаратом флуконазолом 50 мг в день в течение 13 дней.

Пациентка обследована повторно через три месяца. Сохраняются жалобы на редкие, периодические головные боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 3 балла, возникающие на фоне физического или эмоционального перенапряжения. В неврологическом статусе признаки двусторонней пирамидной недостаточности, более выраженные с правых конечностей.

*Лабораторные показатели:* лейкоциты  $3,5 \times 10^9$ /л; эритроциты  $2,16 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты  $303,0 \times 10^9$ /л; гемоглобин 66,0 г/л; ЦП -0,91, гематокрит 20,0; нейтрофилы 62% лимфоциты 22%; моноциты 11%; эозинофилы 4%; базофилы 1%; СОЭ 37 мм/час; общий белок 70,7 г/л; креатинин 200,9 мкмоль/л; мочевина 11,5 ммоль/л; холестерин 4,3 ммоль/л; АЛТ 6,2 Ед./л; АСТ 15,1 Ед./л; глюкоза 5,03 ммоль/л; ионизированный кальций 0,94; общий кальций 2,14 ммоль/л.

ПЦР крови на вирусы: цитомегаловирус не обнаружен, обнаружены  $1,9 \times 10^1$  копий/мл вирусов простого герпеса типа 1 и 2.

Концентрация циклоспорина А в плазме крови: нулевая проба – 48,9 нг/мл (N), двухчасовая проба – 298,5 нг/мл (N).

Проведена повторная магнитно-резонансная томография головного мозга (рис. 7). В сравнении с предыдущими данными ранее описанные множественные очаги значительно уменьшились, многие не визуализируются. Появился новый очаг в правой затылочной доле гиперинтенсивный в T<sub>2</sub> – взвешенном изображении, имеющий ограничение диффузии на DWI- и ADC-картах размером до 5 мм, окруженный зоной выраженного перифокального отека. Рекомендовано согласовать процесс с клиникой и анамнезом.

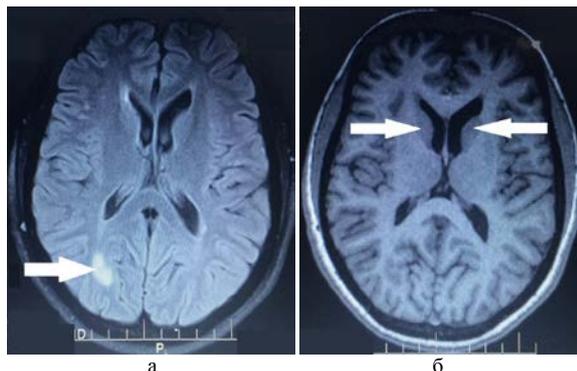


Рис. 7. МРТ головного мозга пациентки А. через три месяца после заболевания. Новый очаг в правой затылочной доле в T<sub>2</sub>– взвешенном изображении (а), гипоинтенсивные очаги в режиме T<sub>1</sub> (б)

### Заключение

Описанные клинические наблюдения в сопоставлении с литературными данными свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и поиска эффективной коррекции неврологических расстройств у пациентов после трансплантации внутренних органов.

При лечении пациентов данной категории необходимы мониторинг уровня иммунодепрессантов в плазме крови, а также использование методов нейровизуализации при появлении неврологических симптомов. Пациентам после трансплантации внутренних органов, принимающим иммуносупрессивную терапию такролимусом, у которых возникают неврологические симптомы, связанные с развитием нейротоксичности, следует уменьшить дозу препарата назначенного ранее или заменить препарат, например, на другой ингибитор кальциневрина, такой как циклоспорин. У некоторых пациентов переход от такролимуса к циклоспорину приводит к медленному регрессу клинических симптомов. Также пациенту может быть назначена схема иммуносупрессивной терапии без назначения ингибиторов кальциневрина. Например, такролимус может быть заменен на сиролимус или эверолимус, или пациент может получать ежемесячные инфузии белатацепта [8]. При возникновении осложнений проводить адекватную терапию.

**Сведения об авторах статьи:**

**Хасанова Элона Рустэмовна** – аспирант кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: preys1@yandex.ru.

**Бахтиярова Клара Закиевна** – д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, руководитель республиканского центра «Рассеянный склероз» ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8 (347)248-23-01. E-mail: bsmu-neuro@yandex.ru.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Парфенов, В.А. Неврологические осложнения пересадки почки / Н.Н. Яхно// *Болезни нервной системы*. – М.: МЕДИЦИНА, 2007. – Т. 2. – 346 с.
2. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients / B. Kim [et al.] // *Clin. Transplant*. – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. 544-547.
3. Neurologic complications of FK 506 / B. Eidelman [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1991. – Vol. 23, № 3. – P. 175-178.
4. Singh, N. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients / N. Singh, A. Bonham, M. Fukui // *Transplantation*. – 2000. – Vol. 69, № 4. – P. 467-472.
5. Similar clinical presentation of neurotoxicity following FK 506 and cyclosporine in a liver transplant recipient / C. Freise [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1991. – Vol. 23. – P. 3173-3174.
6. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR Imaging in the detection of cortical and subcortical lesions / S. Casey [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21, № 1. – P. 199-206.
7. MRI in seven cases of tacrolimus (FK-506) encephalopathy: utility of FLAIR and diffusion-weighted imaging / M. Furukawa [et al.] // *Neuroradiology*. – 2001. – Vol. 43. – P. 615-621.
8. Al Masri O. Recovery of tacrolimus-associated brachial neuritis after conversion to everolimus in a pediatric renal transplant recipient-case report and review of the literature / O. Al Masri, W. Fathallah, S. Quader // *Pediatr. Transplant*. – 2008. – Vol. 12, № 8. – P. 914-917.