

Синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (HaNDL): описание трех пациентов

Кулеш А.А.^{1,2}, Старикова Н.Л.^{1,2}, Дробаха В.Е.^{1,2}, Брохин Л.Ю.^{1,2}, Чубаров А.С.^{1,2}
¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
 Минздрава России, Пермь; ²ГАОУЗ «Городская клиническая больница №4», г. Пермь
¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 614107, Пермь, ул. Ким, 2

Впервые в отечественной литературе представлено описание трех клинических случаев синдрома транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (HaNDL). Больные были молодого возраста (30–35 лет), имели симптомы, характерные для продромального периода инфекций. У всех пациентов заболевание начиналось с интенсивной головной боли, вслед за которой развивалась очаговая неврологическая симптоматика: во всех случаях отмечались афазия и гемипарестезия, в двух – спутанность сознания с психомоторным возбуждением. У всех трех больных наблюдалось спонтанное выздоровление в течение 2–3 дней. В одном из наблюдений проведено сопоставление перфузионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалографии. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики HaNDL с острым нарушением мозгового кровообращения, герпетическим энцефалитом, эпилепсией и мигренью.

Ключевые слова: синдром головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом ликвора; HaNDL; перфузионная компьютерная томография; магнитно-резонансная томография; электроэнцефалография.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА, Старикова НЛ, Дробаха ВЕ и др. Синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (HaNDL): описание трех пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):65–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-65-72

The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): a description of three patients

Kulesh A.A.^{1,2}, Starikova N.L.^{1,2}, Drobakha V.E.^{1,2}, Brokhin L.Yu.^{1,2}, Chubarov A.S.^{1,2}

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²City Clinical Hospital Four, Perm
¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²2, Kim St., Perm 614107, Russia

Three clinical cases of the syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) are first described in Russian literature. The patients were young (aged 30–35 years), had symptoms characteristic of the prodromal period of infections. In all the patients, the disease started with intense headache, followed by focal neurological symptoms: aphasia and hemihypesthesia in all cases and confusion with psychomotor agitation in two cases. All the three patients showed spontaneous recovery within 2–3 days. Perfusion computed tomography, magnetic resonance imaging, and electroencephalography are compared in one of the cases. The differential diagnosis of HaNDL with acute cerebrovascular accident, herpetic encephalitis, epilepsy, and migraine is discussed.

Keywords: the syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL); perfusion computed tomography, magnetic resonance imaging, and electroencephalography.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Starikova NL, Drobakha VE, et al. The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): a description of three patients. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):65–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-65-72

Синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ; Headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis, HaNDL) представляет собой редкое доброкачественное, саморазрешающееся заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами мигреноподобной головной боли в сочетании с очаговой неврологической симптоматикой и/или спутанностью сознания [1, 2].

В 1981 г. J.D. Bartleson и соавт. [3] впервые описали семь пациентов с эпизодами головной боли, сопровождающейся неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в ЦСЖ. В 1995 г. на основании анализа 7 собственных и 33 описанных ранее случаев M.J. Berg и L.S. Williams [4] предложили термин «HaNDL» и его диагностические критерии, к которым отнесли: выраженную головную боль, транзиторные эпизоды неврологического дефицита (каж-

дый не более 3 дней), лимфоцитоз ЦСЖ (16–350 лейкоцитов, не менее 86% мононуклеарных клеток, преимущественно лимфоцитов) и спонтанное выздоровление (в течение 3 мес). Дополнительными критериями явились: повышение уровня белка в ЦСЖ, повышенное давление открытия, транзиторные неэпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме, а также симптоматика, характерная для продромального периода вирусных заболеваний, или лихорадка. В 1997 г. F. Gomez-Aranda и соавт. [5] представили описание наиболее крупной по сей день серии, включавшей 50 пациентов с HaNDL. Всего в мире описано свыше 100 случаев заболевания, но предполагается его более высокая распространенность — около 0,2 случая на 100 тыс. населения [1, 6].

В Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (ICHD-3, 2018) синдром HaNDL описан в рубрике 7.3.5 и приведены его диагностические критерии:

- A. Эпизоды мигреноподобной головной боли, соответствующей критериям В и С.
- B. Оба следующих пункта:
- 1) сопровождающиеся или предваряющиеся по крайней мере одним из следующих неврологических нарушений продолжительностью >4 ч:
 - a) гемипарестезии,
 - b) дисфагия,
 - c) гемипарез;
 - 2) ассоциированные с лимфоцитарным плеоцитозом в ЦСЖ (>15 кл/мкл) при отсутствии явной этиологии.
- C. Причинная связь А и В подтверждается хотя бы одним из следующих фактов:
- 1) головная боль и неврологический дефицит развились или значительно усилились одновременно с плеоцитозом в ЦСЖ или послужили причиной его обнаружения;
 - 2) головная боль и транзиторный неврологический дефицит значительно уменьшились параллельно уменьшению плеоцитоза в ЦСЖ.
- D. Нет других объяснений имеющейся симптоматики [7].

В настоящей статье впервые в отечественной литературе представлено описание трех клинических случаев HaNDL. Пациенты наблюдались нами в период с 2015 по 2020 г. в неврологическом отделении регионального сосудистого центра клинической больницы (КБ) №4 Перми.

У пациентки А., 30 лет, 04.07.2017 г. развилась диарея без повышения температуры тела. 07.07.2017 г. утром возникла интенсивная головная боль (до 9 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале — ВАШ) с тошнотой, рвотой, светобоязнью, сонливостью и речевыми нарушениями (со слов мужа, говорила, как иностранка). Афатические нарушения длились около 2 ч. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) больная доставлена в первичное сосудистое отделение. Выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, структурных изменений не выявлено. Внутривенная тромболитическая терапия не проводилась. Для исключения менингоэнцефалита проведена люмбальная пункция, обнаружен цитоз 81 кл/мкл (98% лимфоцитов), содержание белка — 0,41 г/л.

По результатам обследования пациентка в этот же день направлена с подозрением на серозный менингит в инфекционную больницу, где находилась в течение 3 сут. При повторной люмбальной пункции (10.07.2017 г.) выявлен цитоз 228 кл/мкл (99% лимфоцитов). Концентрация белка составила 1,4 г/л, глюкозы — 3,6 ммоль/л. Анализ на наличие антител к вирусу клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза показал отрицательный результат. Больная получала цефтриаксон. Переведена в неврологическое отделение КБ №4 Перми для дальнейшего обследования и лечения. При поступлении жаловалась на умеренную диффузную головную боль; в неврологическом статусе зафиксирована правосторонняя гемигипестезия. Менингеальный синдром отсутствовал. Пациентке назначены ацикловир в дозе 30 мг/кг в сутки (масса тела больной 64 кг) и дексаметазон в дозе 0,15 мг/кг, которые она получила в течение 3 сут.

На второй день лечения в неврологическом отделении головная боль значительно уменьшилась, но сохранялась ноющая боль в левой лобно-височной области. В общем клиническом и биохимическом анализе крови значимых отклонений не выявлено.

*Анализ ЦСЖ от 11.07.2017 г. продемонстрировал цитоз 66 кл/мкл (95% лимфоцитов), концентрацию белка 1,79 г/л, глюкозы — 3,7 ммоль/л. Анализ ЦСЖ от 17.07.2017 г.: цитоз 34 кл/мкл (94% лимфоцитов), содержание белка — 0,76 г/л, глюкозы — 2,6 ммоль/л. ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, вируса клещевого энцефалита, *Borrelia burgdorferi* в ЦСЖ не обнаружены. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) к РНК энтеровирусов отрицательная. Серологические тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В и С, а также сифилис отрицательны.*

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной 11.07.2017 г., не выявлено признаков очагового поражения структур головного мозга. Больная выписана через неделю с полным регрессом головной боли.

Пациентка М., 35 лет, за 3 нед до поступления в стационар отметила появление диффузных головных болей (6–7 баллов по ВАШ), периодически сопровождавшихся снижением чувствительности правой половины тела. Купировала цефалгию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). 13.06.2016 г. сестра пациентки заметила, что та стала себя неадекватно вести, не вступала в речевой контакт. Сестра вызвала бригаду скорой медицинской помощи, которая с подозрением на ОНМК доставила пациентку в КБ №4 Перми.

На момент поступления больная находилась в ясном сознании, но вербальный контакт был невозможен ввиду сенсорной афазии. Менингеального синдрома не выявлено, черепные нервы интактны, двигательные функции не нарушены. Оценить чувствительность не представлялось возможным. Тяжесть неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) соответствовала 9 баллам. Незамедлительно выполнена бесконтрастная КТ головного мозга, макроструктурных изменений не обнаружено.

Начат внутривенный тромболитизис альтеплазой, на фоне которого у больной развилось психомоторное возбуждение (+3 по Ричмондской шкале оценки ажитации и седации, RASS), и через 30 мин введение препарата было прекращено. Для исключения геморрагической трансформации выполнена повторная КТ головного мозга, патологии не выявлено. Был введен ди-

азепам, начата седация пропофолом. На фоне «стоп-седации» каждые 4 ч проводилась оценка неврологического статуса, психомоторное возбуждение сохранялось. 14.07.2016 г. выполнена люмбальная пункция, цитоз составил 11 кл/мкл (100% лимфоцитов), концентрация белка — 0,75 г/л, глюкозы — 4,7 ммоль/л. В этот же день выполнена МРТ головного мозга, при которой не выявлено значимых отклонений. Пациентке назначены ацикловир в дозе 30 мг/кг в сутки и дексаметазон в дозе 0,15 мг/кг.

15.07.2016 г. седация отменена. При осмотре больная жаловалась на умеренную давящую боль в затылочной области, находилась в ясном сознании, была всесторонне ориентирована. Речевых нарушений не наблюдалось. В остальном неврологический статус также был без изменений. 16.07.2016 г. выполнена повторная люмбальная пункция, цитоз составил 71 кл/мкл (93% лимфоцитов), концентрация белка — 0,26 г/л. Жалоб не было, неврологический статус в пределах нормы.

17.07.2016 г. получен отрицательный результат ПЦР на ВПГ 1-го и 2-го типа, что позволило отменить терапию ацикловиром и дексаметазоном. Также получен отрицательный результат ПЦР и серологического исследования на вирус клещевого энцефалита и иксодовый клещевой боррелиоз. Вирусные гепатиты и ВИЧ у больной не выявлены.

23.07.2016 г. выполнена заключительная люмбальная пункция, цитоз составил 41 кл/мкл (98% лимфоцитов), содержание белка — 0,2 г/л. Пациентка выписана с полным регрессом неврологического дефицита.

Пациент С., 30 лет, с 22 лет страдает мигренью со зрительной аурой. Примерно два раза в месяц развиваются приступы интенсивной (до 9–10 баллов по ВАШ) диффузной, давящей цефалгии с фото- и фонофобией, без тошноты и рвоты, продолжительностью 5–6 ч, которым предшествует выпадение полей зрения (чаще справа). Купирует приступ НПВП или триптанами.

С 09.04.2020 г. пациента стали беспокоить нетипичные для него головные боли: диффузные с инициацией в области шеи, пульсирующего характера, около 5 баллов по ВАШ, без фото- и фонофобии, тошноты, рвоты и симптомов ауры. Принимал НПВП с положительным эффектом. На следующий день аналогичная цефалгия возобновилась, пациент отметил повышение температуры тела до 37,1 °С в сочетании с легким насморком. В последующие дни его беспокоили такая же головная боль, общая слабость, повышение температуры тела максимально до 37,4 °С.

Утром 13.04.2020 г. после пробуждения у больного внезапно развилась боль в шее, быстро перешедшая в головную боль диффузного характера, пульсирующую, интенсивностью до 9 баллов по ВАШ, без фото- и фонофобии, тошноты и рвоты. Через 15 мин возникло онемение в правой ноге, которое быстро распространилось на правую половину туловища, руку и щеку; затем пациент заметил слабость в правых конечностях и не смог вступить в вербальный контакт с матерью (моторная афазия).

В сопровождении друга он обратился в первичное сосудистое отделение по месту жительства, где осмотрен неврологом, проведена КТ головного мозга. На момент осмотра головная боль значительно уменьшилась, очаговой неврологической симптоматики не зафиксировано, за исключением небольшой ажитации пациента, и он был отпущен домой. Вернувшись домой, больной лег спать, но через некоторое время проснулся в состоянии дезориентации и психомоторного возбуждения.

Вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент доставлен в другое первичное сосудистое отделение, где вновь выполнена КТ головного мозга (также без признаков патологии), и госпитализирован в отделение реанимации, а в дальнейшем транспортирован в региональный сосудистый центр КБ №4 Перми. Доставлен в состоянии легкой седации на фоне введения пропофола, в вербальный контакт не вступал, команды не выполнял, издавал нечленораздельные звуки, стонал. Был фиксирован, при переключении на стол КТ боролся с медицинским персоналом, пытался встать. Менингеальных симптомов не выявлено. Зрачки равные, мидриаз, фотореакции сохранены. Иные черепные нервы интактны. По степени сопротивления можно было заключить, что мышечная сила сохранена, хотя правую руку больной использовал меньше.

Бесконтрастная КТ головного мозга (рис. 1, а) не выявила каких-либо изменений. Для исключения ОНМК выполнена КТ с ангиографией (артерии и вены проходимы), а также перфузионная КТ (рис. 1, б, в). По данным последней зафиксированы зоны снижения скорости мозгового кровотока (СВФ) и повышения времени транзита контрастного препарата (МТТ) в левой височной области. Проведена МРТ головного мозга (рис. 1, г–е), качество которой оказалось невысоким по причине двигательной активности пациента. Тем не менее ограничена диффузия в веществе мозга не зафиксировано, значимых отклонений со стороны венозных сосудов на МРТ-последовательности SWAN не выявлено, но визуализирована зона легкой гиперинтенсивности коры левой височной доли, соответствующая области гипоперфузии на КТ.

Пациент госпитализирован в блок реанимации и интенсивной терапии, незамедлительно выполнена люмбальная пункция. Давление было высоким, ЦСЖ прозрачная. Анализ ЦСЖ выявил цитоз 64 кл/мкл (90% лимфоцитов), концентрация белка — 3,9 г/л.

Начата терапия ацикловиром в дозе 30 мг/кг в сутки (масса тела больного 120 кг) и дексаметазоном 10 мг 4 раза в сутки. Психомоторное возбуждение сохранялось, поэтому продолжена седация пропофолом. Неврологический статус ночью без изменений, вербальный контакт отсутствовал.

Утром пациент мог односложно («да» или «нет») отвечать на простые вопросы, свое имя произносил неправильно («Такатолый» вместо «Анатолий»), двигательных нарушений не было. При уменьшении седации порывался встать. Выполнена электроэнцефалография (ЭЭГ) на фоне седации дексмететомидином до RASS-4, при анализе которой зарегистрирована устойчивая межполушарная асимметрия дельта-активности по амплитуде и, в меньшей степени, по индексу S>D (рис. 2).

К вечеру речь стала постепенно восстанавливаться, мог строить простые предложения. На следующее утро речевые нарушения полностью регрессировали, предшествующие события, начиная с развития помрачения сознания, пациент полностью амнезировал. Таким образом, очаговые неврологические расстройства сохранялись около 2 сут.

Получен отрицательный результат ПЦР ЦСЖ на ВПГ, после чего терапия ацикловиром и дексаметазоном отменена.

15.04.2020 г. повторно проведена контрольная МРТ головного мозга с контрастированием (см. рис. 1, ж–и). Данных, свидетельствующих о наличии патологических изменений сигнальных характеристик от структур головного мозга, не получено. Ранее определявшееся повышение сигнала от коры левой височной доли по FLAIR не зарегистрировано.

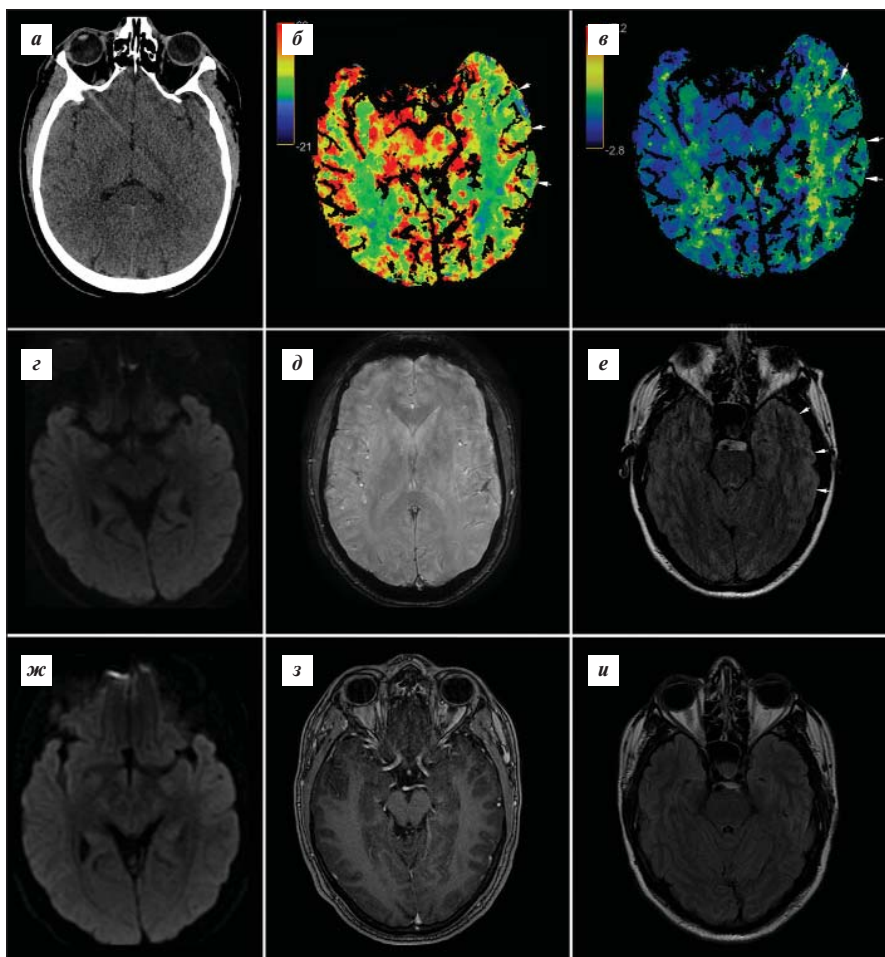


Рис. 1. Результаты нейровизуализации пациента С. при поступлении¹: а — нативная КТ головного мозга без признаков патологии; б — цветовая карта скорости мозгового кровотока (Cerebral Blood Flow, CBF); в — цветовая карта времени транзита контрастного препарата (Mean Transit Time, MTT). Данные карты демонстрируют зоны снижения CBF и повышения MTT в левой височной области; г — МРТ-последовательность DWI; д — МРТ-последовательность SWAN, без признаков патологии; е — МРТ-последовательность FLAIR, отражает слабоинтенсивное повышение МР-сигнала по контуру коры левой височной доли, соотносящееся с данными перфузионной КТ. Результаты контрольного исследования: ж — МРТ-последовательность DWI, з — T1-взвешенная последовательность с парамагнетиком, патологических изменений не сформировалось; и — МРТ-последовательность FLAIR, гиперинтенсивность, выявленная при поступлении, регрессировала

В этот же день проведен ЭЭГ-мониторинг (см. рис. 2). В состоянии бодрствования выявлено замедление основной активности до 6,5–7 Гц, на единичных участках записи она достигала 8 Гц; выраженная дезорганизация основной активности мультирегионарной ритмичной и неритмичной тета-активностью, бета-активностью; умеренная экзальтация ритмичной бета-активности (феномен excessive fast) без устойчивой значимой амплитудной межполушарной асимметрии; периодическое мультирегионарное ритмичное и неритмичное тета-замедление с преобладанием в правых теменных и затылочных отведениях (индекс в фоновой записи до 30% без устой-

чивого значимого подавления при открывании глаз); периодическое диффузное ритмичное замедление до 5 Гц с амплитудным преобладанием в лобных, задних нижних лобных, фронтополярных отведениях (индекс в фоновой записи $\leq 10\%$). Эпилептиформная активность в состоянии бодрствования, специфические ЭЭГ-паттерны сна, а также клиничко-электроэнцефалографические паттерны эпилептических пароксизмов не зарегистрированы.

17.04.2020 г. у больного отмечено возрастание концентрации мочевины (23 ммоль/л) и креатинина (430 мкмоль/л) в крови. Через 3 дня на фоне гидратации показатели вернулись к норме.

Пациент выписан через 10 дней с полным регрессом неврологического дефицита, головная боль не рецидивировала.

Обсуждение

В статье приведено описание трех клинических случаев HaNDL, которые имеют ряд схожих черт: молодой возраст пациентов (30–35 лет), наличие симптомов, характерных для продромального периода инфекций, дебют заболевания с интенсивной головной болью, в след за которой развивалась очаговая неврологическая симптоматика (во всех случаях имели место афазия и гемипарез), в двух — спутанность сознания с психомоторным возбуждением), лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ и спонтанное выздоровление в течение 2–3 дней. При этом в описанных случаях имеется и ряд существенных различий, на которых следует остановиться подробнее.

У пациентки А. была диарея, у больной М. — головная боль, а у пациента С. — лихорадка и насморк. В развитии синдрома HaNDL обсуждается роль вирусной инфекции, которая вызывает активацию иммунной системы. По данным разных авторов [4, 5, 8], у 25–50% пациентов с HaNDL в течение 3 нед до развития атаки имеются симптомы вирусной инфекции или лихорадка. В частности, показана связь HaNDL с вирусом герпеса 7-го типа [9].

Некоторое клиническое сходство между HaNDL и гемиплегической мигренью может указывать на возможные генетические и метаболические (каналопатия) механизмы развития заболевания [10], которые хотя и характерны для семейной гемиплегической мигрени мутации, в частности в гене *CACNA1A*, но не обнаружены у пациентов с HaNDL [11]. Примечательно, что пациент С. до описываемого эпизода страдал мигренью с типичной аурой, которая по своим

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: npr.ima-press.net

характеристикам значительно отличалась от настоящего приступа (парадоксально, что боль при HaNDL имела пульсирующий характер). Предполагается, что в основе клинических проявлений HaNDL лежит аутоиммунный асептический васкулит мягкой мозговой оболочки с последующим развитием мигреноподобной корковой распространяющейся депрессии [5, 6, 9, 12], хотя большинство пациентов с синдромом HaNDL не имеют мигрени в анамнезе [7]. У больной М. и пациента С. головная боль носила не мигренозный характер, что вступает в некоторое противоречие с международными диагностическими критериями и может свидетельствовать о ее развитии в рамках менингеального синдрома.

Афазия и гемипарезы в наших наблюдениях оказались наиболее универсальными симптомами. Классические проявления заболевания, описанные F. Gomez-Aganda и соавт. [5], включают сенсорные расстройства (78% эпизодов), афазию (66%) и двигательные нарушения (56%). Зрительные нарушения наблюдались лишь в 12% приступов. Наиболее частой комбинацией симптомов явились моторная афазия и сенсорный/моторный центральный гемисиндром.

При этом у двоих из описанных нами пациентов цефалгия в сочетании с афазией и гемипарезией трансформировалась в спутанность сознания с психомоторным возбуждением, что потребовало лечения в отделении реанимации и проведения продленной седации. Спутанность сознания рассматривается в качестве одного из основных симптомов заболевания [10, 13–15], несмотря на то что данный симптом не упоминается в диагностических критериях ICHD-3. Происхождение спутанности может быть связано с дисфункцией стволовых и/или лимбических структур [10]. Кроме того, HaNDL может манифестировать катастрофической клинической картиной с повышением внутричерепного давления и необходимостью проведения реанимационных мероприятий [6].

У двух описанных нами пациентов наблюдался лишь один эпизод очагового неврологического дефицита. При этом у больной М. он имел сложный характер с переходом в помрачение сознания, тогда как у больного С. между эпизодом афазии/гемипарезии/гемипареза и развитием спутанности сознания имел место «светлый промежуток». Длительность приступа у описанных больных составила 1–3 дня. По классическим данным F. Gomez-Aganda и соавт. [5], число эпизодов очагового неврологического дефицита варьирует от 1 до 12, средняя длительность эпизода составляет 5 ч, между эпизодами нарушений не наблюдается.

Следует отметить, что двое из трех пациентов госпитализированы в стационар с подозрением на ОНМК, а у больной М. начато проведение внутривенного тромболитика. Действительно, HaNDL рассматривается в приемном отделении в качестве одной из масок инсульта [1, 2]. При анализе данных регистра инсультного центра в Мадриде за 10 лет (6347 пациентов) M. Guilla и соавт. [16] идентифицировали 9 случаев HaNDL (средний возраст 27,6 года). Вопрос своевременной дифференциации носит принципиальный характер, так как она определяет реперфузионную тактику. Известно, что внутривенный тромболитик проводится 55% пациентов, у которых в дальнейшем диагностируется HaNDL [16]. Очевидно, что проведение люмбальной пункции сразу при поступлении является противопоказанием для выполнения тромболитика.

Признаками, свидетельствующими в пользу маски инсульта, в частности HaNDL, являются: миграция симптомов (отражающая распространяющуюся корковую депрессию), молодой возраст, отсутствие сосудистых факторов риска, изолированная афазия, сопутствующие головная боль и рвота — особенности, справедливые и для описанных клинических случаев. Дополнительная информация может быть получена при проведении нейровизуализации в приемном отделении. Оптимально проведение МРТ головного мозга, которая, как в представленных случаях, характеризуется отсутствием значимых изменений на FLAIR и, самое главное, DWI. Тем не менее при проведении МРТ может быть выявлено повышенное лептоменингеальное накопление контраста в височной и затылочной долях и мозжечке [17, 18], отек коркового серого вещества [17], а также повышенная представленность гипоинтенсивных мозговых вен [2] или, напротив, сниженный венозный сигнал в пределах вовлеченной области на МР-последовательности, чувствительной по магнитной восприимчивости (SWI) [19]. В частности,

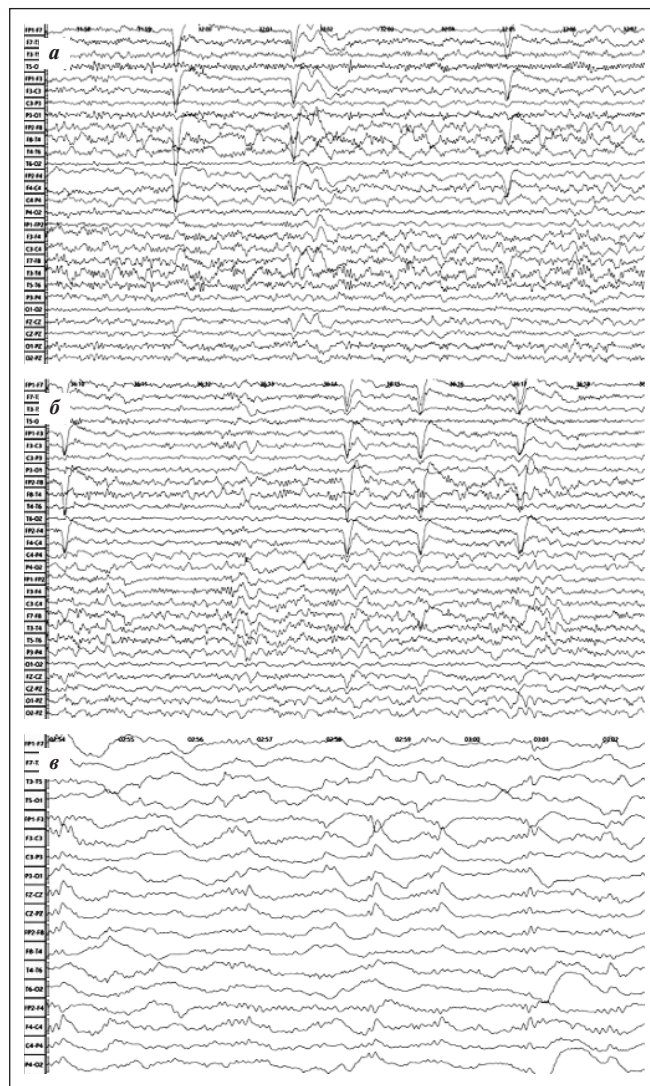


Рис. 2. Электроэнцефалограммы пациента С., 30 мм/с, 7 мкВ/мм, 0,5–35 Гц: а, б — в состоянии бодрствования, в — на фоне седации дексметомидином

А. Yilmaz и соавт. [17] описали в 2010 г. гиперинтенсивность коры правой височной и затылочной доли на FLAIR в сочетании с гипоперфузией данной зоны на перфузионно-взвешенной МРТ у 27-летней пациентки с HaNDL, манифестировавшим гемипарезом, прозопарезом, гемигипестезией, зрительным игнорированием, анозогнозией и спутанностью сознания. Схожесть данной картины с выявленной нами у пациента С. (другие подобные описания в литературе отсутствуют) позволяет предположить ее патогенетическую связь с помрачением сознания при HaNDL.

В рутинную практику сосудистых центров входит мультимодальная нейрососудистая визуализация, выполнение которой оправданно и в настоящем случае. При проведении перфузионной КТ при HaNDL может наблюдаться изменение перфузионного статуса в виде увеличения показателей *time to peak* / МТТ в кортикальной зоне, не соответствующей артериальному бассейну, что имело место у пациента С. Фокальная односторонняя гипоперфузия, в основе которой могут лежать метаболические изменения в коре головного мозга, также продемонстрирована при проведении исследований с применением СПЕСТ и транскраниальной доплерографии [16, 20, 21]. Поскольку в ряде случаев перфузионная картина может быть сходной с таковой при инсульте, необходимо проведение КТ с ангиографией с демонстрацией отсутствия окклюзии крупного сосуда [1, 16].

При исключении сосудистой катастрофы, требующей незамедлительного лечения, дифференциальная диагностика должна проводиться со следующей наиболее опасной причиной — менингоэнцефалитом. Отметим, что после исключения инсульта пациентка А. была направлена в инфекционный стационар. По мнению Г.Р. Табеевой и соавт. [22], HaNDL необходимо дифференцировать от вирусного менингита (особенно вызванного вирусом Эпштейна—Барр, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и ВИЧ); менингита, ассоциированного с болезнью кошачьих царапин; доброкачественного рецидивировующего серозного менингита Моллара; бактериального серозного менингита (нейроборрелиоз, нейросифилис, нейробруцеллез, туберкулез, микоплазменная инфекция).

Наиболее неотложной и ответственной, на наш взгляд, является дифференциация HaNDL с ВПГ-ассоциированным энцефалитом, который имеет сходную клиническую картину: лихорадка (80% случаев), спутанность/дезориентация (72%), поведенческие нарушения (59%), головная боль (58%), нарушение сознания (58%), очаговый неврологический дефицит (41%), афазия / нарушение речи (40%). Стоит отметить, что при ВПГ-ассоциированном энцефалите в 54% случаев развиваются генерализованные судороги [23, 24].

Картина ликвора также похожа: повышение концентрации белка, плеоцитоз (в среднем около 70 кл/мкл) с преобладанием лимфоцитов (60–98%, в среднем 80%) [23, 24]. При HaNDL наблюдается лимфоцитарный плеоцитоз (от 10 до 760 кл/мкл), который служит ключевым проявлением заболевания [5]. Согласно диагностическим критериям ICHD-3, необходимо наличие свыше 15 кл/мкл [7].

Основным методом подтверждения ВПГ-ассоциированного энцефалита служит ПЦР для выявления ДНК ВПГ, чувствительность которой для ВПГ 1-го типа составляет 98%, а специфичность — 94–99% [25]. ПЦР обычно положительна в первые сутки и остается таковой в течение недели. Тем не менее при очень раннем тестировании результат

может быть отрицательным [26]. МРТ головного мозга также не является помощником в дифференциальной диагностике, поскольку типичные изменения (одностороннее ограничение диффузии с последующей гиперинтенсивностью на последовательности FLAIR медиальных отделов височной доли, поясной извилины, орбитофронтальной и островковой коры) развиваются у 95% пациентов к 3-му дню, а в очень ранние сроки могут отсутствовать [23, 27].

При подозрении на ВПГ-ассоциированный энцефалит незамедлительно назначается терапия ацикловиром внутривенно в дозе 30 мг/кг в сутки, которая может быть прекращена при низкой вероятности данного заболевания (нормальная МРТ, цитоз ЦСЖ <5 кл/мкл, нормальный психический статус), получении отрицательного результата ПЦР или подтверждении альтернативного диагноза [23, 24]. Ацикловир является нефротоксичным препаратом, и его парентеральное применение может вызывать острое повреждение почек (у 5–18% пациентов), особенно при наличии в анамнезе гипертонической болезни, сахарного диабета, хронической болезни почек, применении больших доз, а также назначении вместе с НПВП [28–30]. Во время терапии ацикловиром необходимо проводить адекватную гидратацию и регулярно мониторировать показатели очищения. Несмотря на данные меры, у пациента С. развилась транзиторная острая нефропатия, что, вероятно, связано с проведением двух контрастных исследований.

При рассмотрении HaNDL в рамках асептического менингита дифференциальная диагностика должна проводиться с системными заболеваниями (нейросаркоидоз, болезнь Бехчета, синдром Шёгрена, системная красная волчанка и гранулематоз Вегенера), медикаментозно-ассоциированным асептическим менингитом (при приеме НПВП, некоторых антибиотиков, внутривенного иммуноглобулина, моноклональных антител и противоэpileптических препаратов) и неопластическим менингитом (канцероматоз при раке молочной железы, легкого, меланоме; лейкомия, лимфома) [31].

Следующим этапом дифференциальной диагностики является исключение эпилепсии. Электроэнцефалограмма при HaNDL характеризуется рядом неспецифических неэpileптических феноменов, таких как асимметричное генерализованное замедление, интермиттирующая ритмическая дельта-активность, трифазные волны. Замедление основной активности и трифазные волны требуют дифференциальной диагностики с метаболической энцефалопатией, особенно на фоне заболеваний печени [32]. Также их следует отличать от периодических феноменов, например периодических латерализованных эpileптических разрядов (periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs), характерных в том числе для вирусных и аутоиммунных энцефалитов [9, 33–35]. При первоначальном ЭЭГ-исследовании пациента С. (на фоне седации дексмететомидином) регистрировалась устойчивая межполушарная асимметрия дельта-активности по амплитуде и, в меньшей степени, по индексу S>D. Во время второго исследования эпизоды регионарного замедления (преимущественно в тета-диапазоне) были значительно более выражены по индексу в правых теменных и височных, в меньшей степени — в правых задних нижних лобных (передневисочных) и правых средневисочных отведениях. Регионарное неритмичное тета- и, в большей степени, дельта-замедление со сменой локализа-

ции (слева направо) без эпилептиформной активности косвенно свидетельствует о выраженном преходящем угнетении функции соответствующих регионов. Низкое пространственное разрешение рутинной неинвазивной ЭЭГ не позволяет локализовать зону повреждения точнее, чем в пределах одной доли. Угнетение альфа-активности может быть следствием как диффузного повреждения коры, преимущественно затылочной локализации (теория множественных кортикальных генераторов альфа-ритма, теория «кортикальных двойников»), так и нарушения функций ствола головного мозга (подавление генераторов альфа-ритма или усиление восходящих активирующих влияний) и таламуса [36, 37]. Последнее дополнительно указывает на патогенетическую значимость дисфункции данных структур в развитии помрачения сознания при HaNDL. Прямое сравнение результатов двух исследований некорректно в связи с различными физиологическими состояниями.

Наконец, наличие пароксизмальной головной боли с развитием очаговой неврологической симптоматики заставляет дифференцировать синдром HaNDL от мигрени с аурой (в частности, от мигрени со стволовой аурой и спорадической гемиплегической мигрени) [22]. Следует отметить, что как синдром HaNDL, так и мигрень характеризуются отсутствием патологических находок при стандартной нейровизуализации, хотя описаны преходящий вазогенный отек (MPT-FLAIR) и снижение накопления трейсера (позитронно-эмиссионная томография) во время мигренозного статуса в зонах, соотносящихся с имеющейся симптоматикой [38]. Клиническая дифференциация мигрени и HaNDL затруднительна, и дифференциальная диагностика может быть с уверенностью проведена только на основании анализа состава ЦСЖ. Кроме того, следует учитывать, что для мигрени характерны повторные практически однотипные цефалгические приступы, и диагноз мигрени с аурой, согласно ICHD-3, устанавливается только при наличии в анамнезе пациента как минимум двух приступов, удовлетворяющих международным критериям. Дифференциация развившегося цефалгического приступа, сопровождающегося общемоз-

говой и очаговой симптоматикой, от мигренозной атаки особенно актуальна для пациента С., который с 22-летнего возраста страдал частыми (до двух раз в месяц) приступами мигрени с аурой, которые купировались триптанами. Транзиторное нарушение сознания описано в симптоматологии мигрени со стволовой аурой [7]. Однако клиническая картина описываемого нами эпизода отличается от характерных для пациента приступов, и наличие лимфоцитарного плеоцитоза в ЦСЖ подтверждает диагноз HaNDL.

HaNDL характеризуется монофазным течением, хотя клиническое ухудшение может наблюдаться через несколько недель или месяцев после первоначальной атаки, что обуславливает необходимость динамического наблюдения пациентов; при этом неврологическая симптоматика может варьировать от эпизода к эпизоду, в зависимости от вовлечения различных регионов головного мозга [6]. Несмотря на доброкачественный характер заболевания, у отдельных пациентов в восстановительном периоде может развиваться синдром внутричерепной гипертензии с нарушением зрения [39].

Таким образом, в настоящее время HaNDL рассматривается как редкая доброкачественная форма вторичной головной боли [22], осторожность по поводу которой должна быть характерна в первую очередь для специалистов-ангионеврологов. Для своевременной постановки диагноза необходимы тщательный анализ динамики клинических симптомов и проведение в сжатые сроки развернутого обследования, включающего мультимодальную КТ и/или МРТ головного мозга, люмбальную пункцию и ЭЭГ. Для HaNDL характерна спутанность сознания, развивающаяся вслед за острой цефалгией и очаговым неврологическим дефицитом. Ввиду высокого риска наличия у больного герпетического энцефалита, даже при типичной клинической картине HaNDL, целесообразна терапия ацикловиром со скорейшей отменой после получения отрицательного результата ПЦР. Заболевание имеет доброкачественное течение, но после выписки из стационара пациенты требуют динамического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Quintas S, Lopez Ruiz R, Trillo S, et al. Clinical, imaging and electroencephalographic characterization of three cases of HaNDL syndrome. *Cephalalgia*. 2018 Jun;38(7):1402-6. doi: 10.1177/0333102417735846
- Ferrante E, Prone V. Possible clinical marker of first attack of HaNDL syndrome (stroke-like mimics) in emergency room: a case report. *Neurol Sci*. 2018 Nov;39(11):2003-5. doi: 10.1007/s10072-018-3517-9
- Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology*. 1981 Oct;31(10):1257-62. doi: 10.1212/wnl.31.10.1257
- Berg MJ, Williams LS. The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1648-54. doi: 10.1212/wnl.45.9.1648
- Gomez-Aranda F, Canadillas F, Marti-Masso JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain*. 1997 Jul;120 (Pt 7):1105-13. doi: 10.1093/brain/120.7.1105
- Babi MA, Applebee A, Shapiro R, et al. Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis presenting as acute neurological emergencies. *Cephalalgia*. 2017 Mar;37(3):284-9. doi: 10.1177/0333102416642733
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Pascual J, Valle N. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Jun;7(3):224-8. doi: 10.1007/s11916-003-0077-2
- Stelten BM, Venhovens J, van der Velden LB, et al. Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): A case report with serial electroencephalography (EEG) recordings. Is there an association with human herpes virus type 7 (HHV-7) infection? *Cephalalgia*. 2016 Nov;36(13):1296-301. doi: 10.1177/0333102415618616
- Frediani F, Bussone G. Confusional state as first symptom of HaNDL syndrome. *Neurol Sci*. 2015 May;36 Suppl 1:71-4. doi: 10.1007/s10072-015-2194-1
- Chapman KM, Szczygielski BI, Toth C, et al. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis: a calcium channelopathy? Clinical description of 10 cases and genetic analysis of the familial hemiplegic migraine gene CACNA1A. *Headache*. 2003 Sep;43(8):892-5. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03168.x
- Apetse K, Breyner L, Butaud C, et al. Transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis associated with IgM antibodies to the Epstein-Barr virus viral capsid antigen. *Case Rep Neurol Med*. 2013;2013:975709. doi: 10.1155/2013/975709

13. Nelson S. Confusional state in HaNDL syndrome: case report and literature review. *Case Rep Neurol Med*. 2013;2013:317685. doi: 10.1155/2013/317685
14. Soto-Insuga V, Lopez-Villanueva L, Rodrigo M, et al. Confusion as a presentation symptom of pseudomigraine with pleocytosis in a paediatric patient. *Ann Pediatr (Barc)*. 2014 Jun;80(6):394-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.10.025
15. Lo Re M, di Sapio A, Malentacchi M, et al. Acute confusional state in HaNDL syndrome (transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis). *Neurol Sci*. 2015 Mar;36(3):477-8. doi: 10.1007/s10072-014-2017-9
16. Guillan M, DeFelipe-Mimbrera A, Alonso-Canovas A, et al. The syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis mimicking an acute stroke. *Eur J Neurol*. 2016 Jul;23(7):1235-40. doi: 10.1111/ene.13008
17. Yilmaz A, Kaleagasi H, Dogu O, et al. Abnormal MRI in a patient with 'headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL)'. *Cephalalgia*. 2010 May;30(5):615-9. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01950.x
18. Garcia-Esperon C, Carrera D, Prats-Sanchez L, et al. Focal leptomeningeal uptake, a new radiological finding in pseudomigraine with pleocytosis. Captacion leptomeningea focal, un nuevo hallazgo radiologico en la seudomigrana con pleocitosis. *Neurologia*. 2017 Jan-Feb;32(1):63-5. doi: 10.1016/j.nrl.2015.03.007
19. Rodriguez-Lopez C, Garzo Caldas N, Uriarte Perez de Urabayen D, et al. A new MR radiological sign in HaNDL syndrome. A case report. *J Clin Neurosci*. 2019 Mar;61:274-6. doi: 10.1016/j.jocn.2018.11.018
20. Fuentes B, Diez Tejedor E, Pascual J, et al. Cerebral blood flow changes in pseudomigraine with pleocytosis analyzed by single photon emission computed tomography. A spreading depression mechanism? *Cephalalgia*. 1998 Oct;18(8):570-3. doi: 10.1046/j.1468-2982.1998.1808570.x
21. Kappler J, Mohr S, Steinmetz H. Cerebral vasomotor changes in the transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL). *Headache*. 1997 Sep;37(8):516-8. doi: 10.1046/j.1526-4610.1997.3708516.x
22. Tabeeva G, Azimova J, Skorobogatych K. Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *J Neurol Stroke*. 2018;8(3):147-9. doi: 10.15406/jnsk.2018.08.00299
23. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: an update. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Mar;19(3):13. doi: 10.1007/s11908-017-0568-7
24. Rabinstein AA. Herpes virus encephalitis in adults: current knowledge and old myths. *Neurol Clin*. 2017;35(4):695-705. doi: 10.1016/j.ncl.2017.06.006
25. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):999-e57. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x
26. Adler AC, Kadimi S, Apaloo C, et al. Herpes simplex encephalitis with two false-negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. *Case Rep Neurol*. 2011 May;3(2):172-8. doi: 10.1159/000330298
27. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016 Jul;13(3):493-508. doi: 10.1007/s13311-016-0433-7
28. Ryan L, Heed A, Foster J, et al. Acute kidney injury (AKI) associated with intravenous acyclovir in adults: Incidence and risk factors in clinical practice. *Int J Infect Dis*. 2018 Sep;74:97-9. doi: 10.1016/j.ijid.2018.07.002
29. Richelsen RKB, Jensen SB, Nielsen H. Incidence and predictors of intravenous acyclovir-induced nephrotoxicity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Oct;37(10):1965-71. doi: 10.1007/s10096-018-3332-5
30. Lee EJ, Jang HN, Cho HS, et al. The incidence, risk factors, and clinical outcomes of acute kidney injury (staged using the RIFLE classification) associated with intravenous acyclovir administration. *Ren Fail*. 2018 Nov;40(1):687-92. doi: 10.1080/0886022X.2018.1487866
31. Tattevin P, Tchamgoue S, Belem A, et al. Aseptic meningitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Sep-Oct;175(7-8):475-80. doi: 10.1016/j.neurol.2019.07.005
32. Amodio P, Montagnese S. Clinical neurophysiology of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;5:S60-S68. doi: 10.1016/j.jceh.2014.06.007
33. Barona J, Mulerob P, Pedrazab MI, et al. Síndrome HaNDL: correlación entre la topografía del déficit neurológico y las alteraciones en electroencefalograma y SPECT en una serie de 5 nuevos casos. *Neurologia*. 2016 Jun;31(5):305-10. doi: 10.1016/j.nrl.2015.03.004. Epub 2015 May 11.
34. Fitzpatrick W, Lowry N. PLEDs: clinical correlates. *Can J Neurol Sci*. 2007 Nov;34(4):443-50. doi: 10.1017/S0317167100007332
35. Masuda T, Kimura N, Nakamura K, et al. A case of limbic encephalitis repeated aphasic status epilepticus with periodic lateralized epileptiform discharges. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011 Feb;51(2):135-40. doi: 10.5692/clinical-neurol.51.135
36. Niedermeyer E. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int J Psychophysiol*. 1997 Jun;26(1-3):31-49. doi: 10.1016/s0167-8760(97)00754-x
37. Неробкова ЛН, Авакян ГГ, Воронина ТА. Клиническая электроэнцефалография. Фармакоэлектроэнцефалография. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. ISBN 978-5-9704-5371-1. [Nerobkova LN, Avakyan GG, Voronina TA. *Klinicheskaya elektroentsefalografiya. Farmakoelektroentsefalografiya* [Clinical electroencephalography. Pharmacoelectroencephalography]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. ISBN 978-5-9704-5371-1 (In Russ.)].
38. Gentile S, Rainero I, Daniele D, et al. Reversible MRI abnormalities in a patient with recurrent status migrainosus. *Cephalalgia*. 2009 Jun;29(6):687-90. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01803.x
39. Mulroy E, Yap J, Danesh-Meyer H, et al. Symptomatic intracranial hypertension during recovery from the syndrome of headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Pract Neurol*. 2017 Apr;17(2):145-8. doi: 10.1136/practneurol-2016-001539

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.05.2020/14.06.2020/20.06.2020

Заявление о конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Старикова Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-8350-7004>

Дробаха В.Е. <https://orcid.org/0000-0001-8523-2692>

Брохин Л.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9499-7013>

Чубаров А.С. <https://orcid.org/0000-0001-8657-8281>