

Сравнительная клинико-морфологическая характеристика острого и хронического герпетических энцефалитов

Клиническое отделение нейровирусных инфекций ГУ НИИЭМ МЗ РБ

На основании анализа 76 случаев острого (некротического) и 52 случаев хронического герпетического энцефалитов проведено сравнение клинико-морфологических особенностей поражений ЦНС, этиологически связанных с вирусом простого герпеса. Дана характеристика стадий заболевания, установлены их морфологические различия. Сделано заключение, что особенности течения хронического герпетического энцефалита связаны с изменением патогенности вируса в процессе хронизации инфекции. Подчеркивается важность проведения специфической химиотерапии на стадии начальных проявлений, особенно в случае хронического герпетического энцефалита

Ключевые слова: вирус простого герпеса, острый герпетический энцефалит, хронический герпетический энцефалит, клиника, морфология, патогенез.

М.Е. Khmara

Comparative clinic and morphologic characteristics of acute and chronic herpetic encephalites

Comparison of clinic and morphologic peculiarities of the CNS affections related etiologically to herpes simplex virus on the basis of analyses of 76 cases of acute (necrotic) and 52 cases of chronic herpes encephalites have been conducted. Characteristic of stages of the disease and morphologic differences has been determined. It was concluded that peculiarities of course of chronic herpetic encephalitis related to pathogenicity modification of virus during the chronic process of the infection. It was accentuated the importance of specific chemotherapy at the initial stage of the disease development, especially in the case of chronic herpetic encephalites.

Key words: herpes simplex virus, acute herpetic encephalitis, chronic herpetic encephalitis, clinic, morphology, pathogenicity.

Герпетическая инфекция широко распространена во всем мире, ее основными чертами является инфицирование в раннем возрасте, латентное носительство возбудителей среди лиц старше 18 лет в 80%-90% случаев и многообразие клинических проявлений [3]. Наиболее тяжелой формой является герпетическая инфекция ЦНС. Обычно речь идет об остром (некротическом) энцефалите, который наиболее распространен среди спорадических энцефалитов [1]. Однако в последние десятилетия стали появляться сообщения о необычном течении герпетических поражений ЦНС, не укладывающихся в картину острого герпетического энцефалита (ОГЭ), как по клиническим проявлениям, так по длительности и рецидивирующему течению заболевания [4]. В конце 90-х годов появились первые сообщения о целесообразности выделения хронических форм инфекции и речь шла о хронических герпетических энцефалитах [5, 7]. Учитывая малочисленность данных по этому вопросу мы сочли целесообразным провести

клинико-морфологические сопоставления ОГЭ и хронического герпетического энцефалита (ХГЭ) этиологически связанных с вирусом простого герпеса (ВПГ).

Общая характеристика больных и методы исследований

Обследовано 76 больных с ОГЭ в период с 1990 по 2000г.г. и 52 больных в период с 1985 по 2001г., находившихся на стационарном лечении в неврологических отделениях Минских городских и Минской областной клинической больницы, а также в Минской городской инфекционной клинической больнице. В группе больных ОГЭ преобладали лица молодого возраста (25-30 лет), тогда как при ХГЭ в 70% случаев больные были старше 40 лет. В стационарах все больные проходили клиническое обследование. Верификацию диагноза у больных проводили в НИИЭМ в лаборатории хронических вирусных инфекций (рук. лаб. к. м. н. А.Г.Коломиец), отделе клинической вирусологии (рук. отдела д. м. н. В.Ф. Еремин), а также в лаборатории бактериологии и вирусологии Минского городского патологоанатомического бюро (зав. лаб. И. В. Куличковская), патоморфологические и гистологические исследования проводились на кафедре патологической анатомии БГМУ под руководством профессора М.К. Недзьведя. Результаты лабораторной диагностики представлены в таблице 1.

Таблица 1

Суммарные результаты лабораторной диагностики ОГЭ и ХГЭ

№ п.п.	Методы	Число положительных результатов	
		ОГЭ	ХГЭ
1	Изоляция ВПГ из мозга и ЦСЖ больных на мышцах и в культуре клеток.	32	3
2	Определение антигена ВПГ в ЦСЖ и на гистологических препаратах мозга (МФА).	30	28
3	Определение интрацеллюлярного синтеза IgM, IgG в ЦСЖ.	14	7
4	Определение ДНК ВПГ в ЦСЖ и гистологических препаратах мозга методом ПЦР.	-	14
Всего больных		76	52

Как видно, у больных с ОГЭ диагноз чаще был верифицирован по изоляции ВПГ и определению антигена вируса; при ХГЭ выделение вируса было только в 3 случаях. Чаще был обнаружен антиген ВПГ в ЦСЖ и на гистологических препаратах, а также ДНК вируса при постановке полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены особенности начальных проявлений заболеваний.

Таблица 2

Начальные проявления ОГЭ и ХГЭ

№ п.п.	ОГЭ (n=76)	Число больных	ХГЭ (n=52)	Число больных
1	Сильная головная боль, лихорадка, общая слабость и нарушение сознания в первые 3-4 дня	38	Изменение поведения (растерянность, снижение памяти, настороженность, потеря профессиональных навыков)	15
2	Инсультообразное начало в виде внезапных генерализованных судорог, комы и асфиксии	12	Постоянная головная боль, сонливость, адинамия, тошнота, рвота	12
3	Неадекватное поведение, дезориентация, лихорадка через 5-7 дней	11	Прогрессирующие судорожные припадки, нарушение зрения	11
4	Диплопия, дизартрия, дисфония, альтернирующие гемипарезы	9	Периодические головные боли, головокружения, дизартрия, дисфония	8
5	Лихорадка, боли в животе, пояснице, задержка мочеиспускания	6	Слабость и боли в конечностях, чаще нижних	6

Как видно из таблицы 2, у половины больных с ОГЭ начало заболевания характеризовалось выраженной общеинфекционной симптоматикой с нарушением сознания через 3-4 дня. Следующей по частоте была группа больных с внезапным развитием генерализованных судорог и нарушением сознания. У 11 больных лихорадочному состоянию предшествовало неадекватное поведение в течение 5-7 дней. Реже заболевание начиналось с диплопии и альтернирующих гемипарезов, а также болей в животе или пояснице на фоне лихорадки.

При ХГЭ чаще всего заболевание начиналось с потери профессиональных навыков, изменения поведения, снижения памяти. Это, как и церебростенический и аментивный синдромы, наблюдались в течение 2-4 месяцев и предшествовало развитию начальных органических нарушений. Реже дебютом заболевания были эпизодические головные боли, головокружения, незначительное повышение температуры, затруднения речи и глотания. Иногда головная боль была постоянной, сопровождалась сонливостью и адинамией. У 8 больных появлению неврологической симптоматики предшествовали боли и слабость в конечностях, еще реже этому предшествовали прогрессирующие парциальные припадки или нарушения зрения.

Ниже представлены данные о клинических особенностях развернутой стадии ОГЭ и ХГЭ.

Таблица 3

Основные клинические особенности ОГЭ и ХГЭ в развернутой стадии заболевания, характеристика летальности и эффективности терапии

ОГЭ	ХГЭ
<p>Общеинфекционный синдром, нарушение сознания, генерализованные судороги, сопор, кома.</p> <p>Двигательные нарушения с преобладанием пирамидной симптоматики.</p> <p>Эффективна специфическая химио- и иммунотерапия (ацикловир и его аналоги, противогерпетический иммуноглобулин)</p> <p>Летальность 23,7%.</p>	<p>Дезориентация в месте и времени, амнезия и другие мнестические нарушения, соответствующие деменции подкоркового типа.</p> <p>Скованность, тремор, атаксия, парциальные судороги. Очаговые неврологические нарушения с преобладанием экстрапирамидной недостаточности.</p> <p>Низкая эффективность специфической химио- и иммунотерапии.</p> <p>Летальность 80,7%.</p>

Как видно из данных, представленных в таблице 3 в развернутой стадии ОГЭ доминировал общеинфекционный синдром, сопровождающийся нарушением сознания и генерализованными судорогами. Кроме того, отмечались эпизоды психомоторного возбуждения с преобладанием зрительных иллюзий, а также аментивные нарушения с обездвиженностью и элементарной речевой продукцией. Судороги если и начинались с фокальных припадков, то затем трансформировались в клонико-тонические и миоклонии, резистентные к антиконвульсантной терапии. Говоря о поражении черепных нервов (ЧН) следует отметить, что наиболее часто в процесс вовлекались ядра моста и верхних отделов ствола мозга. Ядра продолговатого мозга поражались реже. Двигательные нарушения были представлены пирамидными парезами конечностей, сопровождаясь патологическими рефлексам группы Бабинского и Россолимо. Плеоцитоз колебался в пределах 50-100 клеток /л, белок колебался в пределах 0,45-0,99 г/л, и чаще определялась клеточно-белковая диссоциация. При КТ обследовании обнаруживались очаги пониженной плотности в лобно-височной и височно-теменной областях. Реже отмечалось расширение субарахноидальных пространств и желудочков.

Из данных таблицы 3 видно, что в развернутой стадии заболевания при ХГЭ, в отличие от ОГЭ, доминировали мнестические нарушения. Продуктивные расстройства психики были нестойкими и не имели систематизированного характера. Степень слабоумия у ряда больных была на уровне парциальной деменции. Наиболее характерной была выраженная амнезия, особенно на ближайшие события. К этому присоединялись неадекватность поведения, снижение критики и другие черты слабоумия с явлениями амнестической афазии и апраксии. Кроме того, постоянным неврологическим признаком у данной группы больных были рефлексы орального автоматизма, вплоть до дистанс-рефлекса. Почти у 1/3 больных с ХГЭ имелись признаки раздражения мозговых оболочек, а также одиночные судорожные припадки с потерей сознания. Стойкий судорожный синдром с генерализованными припадками встречался значительно реже. Поражение подкорковых структур проявлялось гипомимией, скованностью движений и ригидностью мышц конечностей с синдромом

“зубчатого колеса” и надъядерной дизартрии. Патология со стороны ЧН проявлялась в виде сходящегося, либо расходящегося косоглазия, межъядерной офтальмоплегии, ограничения движения глазных яблок, частичного птоза. У большинства больных с ХГЭ в ЦСЖ отмечалась картина выраженной белково-клеточной диссоциации, которая окончательно формировалась на заключительных этапах заболевания. При КТ обследовании больных с ХГЭ чаще обнаруживали расширение субарахноидальных пространств в сочетании со сглаженностью борозд конвекса и атрофией коры мозга, нежели снижение R-плотности в лобно-височной и височно-теменной областях. Существенные различия были выявлены при анализе морфологических изменений при ОГЭ и ХГЭ (таблица 4).

Таблица 4

Морфологические признаки ОГЭ и ХГЭ в ЦНС.

№ п.п.	ОГЭ (n=25)	ХГЭ (n=40)
1	Массивные (стриарные) некрозы	Мелкие очаги некроза (микро)
2	Периваскулярные круглоклеточные инфильтраты (++++)	Периваскулярные круглоклеточные инфильтраты (++)
3	Макрофагальная реакция	Пролиферация микро- и макроглии, эндотелия сосудов МЦР (круглоклеточный и волокнистый глиоз)
4	Круглоклеточная инфильтрация мягкой мозговой оболочки	Склероз мягкой мозговой оболочки
5	Периваскулярные кровоизлияния	Периваскулярный склероз
6	Полиморфизм ядер клеток, преимущественно за счет ВПГ-индуцированных изменений ядер I-типа*	Полиморфизм ядер клеток, преимущественно за счет ВПГ-индуцированных изменений ядер II-типа**

Примечания: *- I типы – увеличенные в 5-6 раз по сравнению с нормой гиперхромные ядра.

** - II тип – увеличенные в 5-6 раз по сравнению с нормой вакуолизированные ядра с базофильными включениями в вакуолях.

Как видно из данных, представленных в таблице 4 при ОГЭ превалировали альтеративные изменения (стриарные некрозы на фоне макрофагальной реакции и периваскулярных круглоклеточных инфильтратов и кровоизлияний), тогда как при ХГЭ они были выражены слабо, а доминировали пролиферативные процессы и признаки, указывающие на давность процесса (склероз мягкой мозговой оболочки и периваскулярный склероз). Полиморфизм ядер клеток здесь был за счет ВПГ-индуцированных изменений II типа, тогда как при ОГЭ преобладали изменения ядер I типа.

Таким образом, сравнение начальной и развернутой стадий заболевания, как и морфологических данных, указывает на существенные различия ОГЭ и ХГЭ. Манифестное проявление клинических синдромов в первом случае (нарушение

сознания, судорожный синдром на фоне выраженных общеинфекционных проявлений) и эффективность специфической химиотерапии делают эту проблему решаемой как в диагностическом, так и в терапевтическом плане. Сделать такое заключение в отношении ХГЭ пока не представляется возможным. Задача усложняется тем, что специфическая противовирусная терапия, начатая в развернутой стадии заболевания малоэффективна. Это может быть связано как с изменением патогенности вируса в процессе хронизации инфекции, так и активацией при этом лишь участков генома ВПГ, когда патологический процесс обусловлен отдельными m-РНК транскриптами вируса [6]. То есть здесь речь идет уже о геномных инфекциях, на существование которых указывал В.М. Жданов и терапия которых еще не разработана [2]. Поэтому важна ранняя диагностика ХГЭ, когда наличие признаков подкорковой деменции с очаговыми неврологическими нарушениями дают основание заподозрить начальную стадию инфекционного процесса и начать специфическую химио- и иммунотерапию до реализации патогенетических механизмов, определяющих развитие резистентности. Редкое выделение вируса в таких случаях и сложности проведения биопсии мозга с целью обнаружения антигенов ВПГ или его ДНК путем постановки ПЦР определяют необходимость исследования ЦСЖ на выявление генома ВПГ, специфических антител и иммуноглобулинов. Положительные данные этих лабораторных исследований, при наличии описанных нами начальных проявлений заболевания, дают основание к постановке диагноза ХГЭ и проведению интенсивной химио- и иммунотерапии.

Литература

1. Деконенко Е.П., Куприянова Л.В., Рудометов Ю.П. и др. Этиологическая структура и клинические особенности острых вирусных неэпидемических энцефалитов в средней полосе России // Неврол. журн. – 1998. – № 1. – С. 18–23.
2. Жданов В.М., Гаврилов В.И. Механизмы хронических и медленных вирусных инфекций: новые факты и гипотезы // Смешанные и хронические вирусные инфекции: Сб. трудов ин-та вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР. – М., 1975. – С. 94–24.
3. Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., Коломиец Н.Д. и др. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека // Минск: Наука и техника, 1986. – 262 с.
4. Jay V., Becker L.E., Blaser S. et al. Pathology of chronic herpes infection associated with seizure disorders // *Pediatr. Pathol. Lab. Med.* – 1995. – Vol. 15. – P. 131–146.
5. Jay V., Becker L., Blasser S. et al. Pathology of chronic herpes infection associated with seizure disorder: a report of two cases with tissue detection of herpes simplex virus 1 // *Ach. Neurol.* – 1998. – Vol. 55. – P. 103-24.
6. Millhouse S., Wigdhal B. Molecular circuitry regulating herpes simplex virus type 1 Latency in neurons // *J. of Neuro Virol.* – 2000. – Vol. 6. – P. 6–24.
7. Shinjo H., Ueki A., Miwa C. et al. A case of chronic encephalitis due to double infection with herpes simplex and measles virus // *No To Shinkei.* – 1997. – Vol. 49. – P. 1021-6.