

С. А. ГУЗОВ, М. К. НЕДЗЬВЕДЬ

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ:
ДИАГНОСТИКА, ФОРМЫ,
МЕСТО В ДИАГНОЗЕ**

Минск БГМУ 2015

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

С. А. Гузов, М. К. Недзьведь

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ:
ДИАГНОСТИКА, ФОРМЫ,
МЕСТО В ДИАГНОЗЕ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2015

УДК 616.523-07-091 (075.8)

ББК 52.5 я73

Г93

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 22.04.2015 г., протокол № 8

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета И. А. Карпов; канд. мед. наук, доц. каф. хирургии с курсом патологической анатомии Белорусской медицинской академии последипломного образования Ю. И. Рогов

Гузов, С. А.

Г93 Патологическая анатомия герпетической инфекции : диагностика, формы, место в диагнозе : учеб.-метод. пособие / С. А. Гузов, М. К. Недзьведь. – Минск : БГМУ, 2015. – 20 с.

ISBN 978-985-567-328-7.

Изложены основные морфологические критерии диагностики герпетической инфекции человека. Описаны основные виды поражения центральной нервной системы, генерализованной герпетической инфекции и ее локальные формы. Рассматриваются актуальные вопросы патогенеза и примеры оформления патологоанатомического диагноза герпетической инфекции.

Предназначено для студентов 3–6-го курсов всех факультетов.

УДК 616.523-07-091 (075.8)

ББК 52.5 я73

Учебное издание

Гузов Сергей Андреевич
Недзьведь Михаил Константинович

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ:
ДИАГНОСТИКА, ФОРМЫ, МЕСТО В ДИАГНОЗЕ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Е. Д. Черствый
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 23.04.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 99 экз. Заказ 586.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-567-328-7

© Гузов С. А., Недзьведь М. К., 2015
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2015

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ 1 и 2) является, очевидно, самым распространенным вирусным агентом, способным поражать все ткани человеческого организма, на что указывают результаты морфологических и вирусологических исследований. Заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса, принято называть герпетической инфекцией (ГИ). Данная инфекция занимает одно из ведущих мест среди всех вирусных болезней человека, а среди общего числа вирусных менингоэнцефалитов герпетическая природа заболевания выявляется в 20 % случаев.

ВПГ проникает в организм человека через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки, а в ряде случаев и трансплацентарно. При инфицировании вирус герпеса встраивается в клетку человека и изменяет ее генетический аппарат. Затем, используя ферментативные возможности клетки, вирус переключает ее на синтез своих зрелых вирусных частиц — вирионов, которые в свою очередь лавинообразно поражают все новые и новые клетки организма, что приводит к развитию болезни. С заболеванием может справиться только иммунная система организма, которая опознает появившиеся клетки с измененной генетикой и уничтожает их, не позволяя продуцировать вирионы. В организме здорового человека каждую секунду опознается и уничтожается около 3 тыс. пораженных ВПГ клеток. Организм каждого человека индивидуален, индивидуальна и иммунная защита, иммунный барьер, не позволяющий функционировать и размножаться любым клеткам с измененным генотипом. Нарушения функционирования иммунной защиты человека, при которых организм недостаточно эффективно распознает клетки с мутированной (чужой по отношению к данному организму) генетикой, приводят к неконтрольному увеличению количества пораженных клеток и развитию вирусных и других инфекционных заболеваний. В более тяжелых случаях возможно развитие онкологических процессов, для которых также характерно неконтрольное размножение опухолевых клеток с измененным генетическим аппаратом. Поэтому длительно протекающие или протекающие в тяжелой форме вирусные заболевания рассматриваются в современной медицине как предраковые состояния.

ЭТИОЛОГИЯ

Герпесвирусы (*лат.* Herpesviridae) — большое семейство ДНК-содержащих вирусов, вызывающее разнообразные болезни не только у человека и других млекопитающих, но и у птиц, рептилий, амфибий, рыб. Известно около 200 видов герпесвирусов. Отличительным признаком вирусов этого семейства является их способность к латентному суще-

ствование в клетках хозяина, персистируя бесконечно длительное время без клинических проявлений. Персистенция (*лат. persistere* — оставаться, упорствовать) — это способность к длительному сохранению вируса в организме хозяина или в клеточной культуре.

Герпесвирусы имеют эффективные механизмы взаимодействия с иммунной системой хозяина, позволяющие им максимально распространяться и сохраняться в организме в течение всей его жизни.

При попадании в организм человека герпесвирусы адсорбируются на клетках-мишенях и освобождаются от капсида и дополнительной оболочки-конверта. На следующем этапе происходит внедрение вирусной ДНК в ядро клетки. Затем на ядерной мембране образуются и созревают новые вирионы и впоследствии отпочковываются. Образование новых вирусных частиц идет под управлением вирусного генома. Для формирования оболочки вируса, его капсида и ДНК используются аминокислоты, белки, липопротеиды, нуклеозиды клетки-хозяина. По мере истощения внутриклеточных резервов эти молекулы поступают в инфицированную клетку из межклеточной жидкости.

Название семейства происходит от греческого слова *herpō* — ползти. Инфекционные болезни, вызванные вирусами этого семейства, протекают остро, переходят в латентную стадию, не проявляют себя до определенного времени. При ухудшении состояния организма (простуда, стресс, переутомление и т. п.) вирус дает о себе знать болезнью. Репродукция вирусов этой группы приводит к трансформации клеток, вызывая развитие определенных иммунопатологических реакций, направленных против собственного организма и приводящих к вирусиндуцированной иммуносупрессии, что еще больше способствует длительной персистенции вируса в организме человека. В клетках своего хозяина герпесвирус переходит в латентное состояние, которое нарушает его полный репродуктивный цикл и позволяет вирусам находиться в клетках хозяина в виде субвирусных структур. Герпесвирусы остаются в инфицированном организме пожизненно. Вирус может периодически рецидивировать с характерными клиническими проявлениями, протекать бессимптомно либо приобретать генерализованный характер с возможным летальным исходом.

Клинические проявления ГИ характеризуются выраженным полиморфизмом. Существуют различные формы ГИ (табл.).

Формы герпесвирусов человека

Тип герпесвируса человека	Вид вируса	Подсемейство вирусов	Вызываемое заболевание
Герпесвирус тип 1 <i>Human herpesvirus-1 (HHV-1)</i>	Вирус простого герпеса тип 1 (ВПГ-1) <i>Herpes simplex virus-1 (HSV-1)</i>	Альфа герпесвирусов	Оральный и генитальный герпес (но чаще оральный): герпетический стоматит, хейлит

Тип герпесвируса человека	Вид вируса	Подсемейство вирусов	Вызываемое заболевание
Герпесвирус тип 2 <i>Human herpesvirus-2 (HHV-2)</i>	Вирус простого герпеса тип 2 (ВПГ-2) <i>Herpes simplex virus-2 (HSV-2)</i>	Альфа герпесвирусов	Генитальный и оральный герпес (но чаще генитальный и вагинальный герпес)
Герпесвирус тип 3 <i>Human herpesvirus-3 (HHV-3)</i>	Вирус ветряной оспы <i>Varicella zoster virus (VZV)</i>	Альфа герпесвирусов	Ветряная оспа (варицелла) и опоясывающий лишай (герпес зостер)
Герпесвирус тип 4 <i>Human herpesvirus-4 (HHV-4)</i>	Вирус Эпштейна–Барр <i>Virus Epstein–Barr (VEB)</i>	Гамма герпесвирусов	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, лимфома ЦНС при иммунодефицитных состояниях, посттрансплантанный лимфопролиферативный синдром, назофарингеальная карцинома
Герпесвирус тип 5 <i>Human herpesvirus-5 (HHV-5)</i>	Цитомегаловирус	Бета герпесвирусов	Инклюзионная цитомегалия, ретинит, гепатит
Герпесвирус тип 6 <i>Human herpesvirus-6 (HHV-6)</i>	Розеоловирус	Бета герпесвирусов	Детская розеола или экзантема
Герпесвирус тип 7 <i>Human herpesvirus-7 (HHV-7)</i>	Розеоловирус	Бета герпесвирусов	Является вероятной причиной синдрома хронической усталости. Часто сочетается с вирусом герпеса 6-го типа
Герпесвирус тип 8 <i>Human herpesvirus-8 (HHV-8)</i>	Герпес, ассоциированный с саркомой Капоши	Гамма герпесвирусов	Саркома Капоши, первичная лимфома серозных полостей, некоторые формы болезни Кастельмана

ПАТОГЕНЕЗ

ВПГ имеет внешнюю липопротеидную оболочку, происходящую из модифицированной мембраны ядра клетки хозяина. В липопротеидную оболочку встроены 5–6 вирусных гликопротеидов, отсутствующих в ядерной и цитоплазматической мембранах неинфицированных клеток. Гликопротеиды обеспечивают прикрепление вируса к клетке и проникновение в нее. Они изменяют антигенный состав поверхности инфицированной клетки, что важно в патогенезе инфекции.

В первой фазе патогенеза вирус внедряется в клетки эпителия (слизистой оболочки полости рта, глотки или половых органов), где происходит его размножение. Пораженные клетки гибнут, в очаг воспаления мигрируют лимфоциты и макрофаги, происходит выброс биологически

активных веществ, повреждение капилляров и соединительной ткани. На слизистых оболочках и коже появляются характерные для ГИ папулы и везикулы.

Во второй фазе патогенеза ВПГ проникает в чувствительные нервные окончания и по центроостремительным нервным волокнам попадает в паравертебральные ганглии. Из полости носа ВПГ может по обонятельным нитям, луковицам и трактам попадать в нейроны гиппокампа. В ядрах нейронов происходит репликация вируса. Цикл репродукции продолжается около 10 ч. За это время в клетке образуется от 50 до 200 тыс. вирионов. По эфферентным нервным волокнам вирус вновь достигает кожи и слизистых оболочек, где распространяется с появлением новых высыпаний. Кроме этого, может произойти лимфогенная и гематогенная диссеминация возбудителя с последующим повреждением тканей и органов, так как ВПГ обладает цитопатическим действием — он разрушает клетки, в которых размножается. Зараженные клетки также приобретают новые антигенные свойства и могут стать объектом атаки Т-киллеров. Таким образом может запускаться аутоиммунный механизм воспаления.

В третьей фазе патогенеза (2–4 недели после заражения) при нормальном иммунном ответе происходит разрешение первичного заболевания и элиминация ВПГ из тканей и органов. Однако в паравертебральных ганглиях возбудитель в латентном состоянии сохраняется в течение всей жизни человека. Механизмы нахождения вируса в латентном состоянии и его реактивации до конца не изучены.

В четвертой фазе патогенеза происходит реактивация размножения ВПГ и его перемещение по нервным волокнам к месту первичного вхождения (воротам инфекции) с рецидивом типичного инфекционно-воспалительного процесса и возможной диссеминацией инфекции.

При ГИ, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Сохраняющиеся в течение всей жизни человека, иногда в довольно высоких титрах, вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению инфекции, но не предупреждают возникновение рецидивов. По мере прогрессирования иммуносупрессии активация вируса становится более частой, в процесс вовлекаются новые ганглии, меняется локализация и увеличивается распространенность очагов поражения кожи и слизистых оболочек.

ОБЩИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Диагноз герпетической инфекции ставится на основании типичных морфологических признаков, обусловленных трансформацией ядер пораженных клеток при репродукции ВПГ. Эти признаки представлены полиморфизмом ядер пораженных клеток с последующим формированием внутриядерных герпетических включений I и II типа, а также переходных форм этих включений, феноменами «тутовой ягоды» и «пустых ядер». Этиологический диагноз при необходимости можно подтверждать методом флюоресцирующих антител (МФА), а также иммуногистохимически, с использованием моноклональных антител.

Микроскопически герпетические включения I типа представляют собой увеличенное в несколько раз гиперхромное ядро любой клетки (нейрона, клеток макроглии, гепатоцитов, эпителия нефрона, эпителия шейки матки и т. д.), в котором ядрышко и глыбки хроматина не определяются.

В герпетических включениях I типа в последующем появляются единичные небольшие вакуоли, количество которых нарастает, — это переходные формы включений от I ко II типу. Затем увеличенное ядро превращается в пакет вакуолей, в каждой из которых определяется базофильная, реже эозинофильная сердцевина. Это включения II типа. Контуры таких увеличенных ядер становятся неровными, извитыми, иногда пилообразными.

В ряде клеток отмечаются явления плазмолизиса, когда цитоплазма пораженной клетки растворяется и сливается с окружающим фоном, например с нейропилем в ЦНС. В таких случаях удается увидеть вакуолизованные крупные ядра, без окружающей их цитоплазмы. Это феномен «тутовой ягоды». Довольно часто при герпетической инфекции измененное содержимое пораженных ядер также растворяется, и от ядра остается только ядерная мембрана, нередко спавшаяся — феномен «пустого ядра». Подобная трансформация ядер происходит однотипно во всех видах клеток различных тканей организма человека и является типичной для герпетической инфекции.

При аденовирусной инфекции (вирус которой так же, как и ВПГ, относится к ДНК-вирусам) тоже происходит увеличение и образование гиперхромных ядер клеток. Хроматин при этом равномерно гиперхромен, само ядро крупное, окруженное светлым ободком, что отличает АД-инфекцию от герпетической. В свою очередь, при аденовирусной инфекции не наблюдается динамики трансформации ядер и, соответственно, их полиморфизма. Гиперхромия ядер также характерна для ишемических состояний нервной ткани, при которых ядра нейронов вследствие кариопикноза значительно уменьшаются в размерах, приобретают треугольную форму, располагаются в центре клетки, а цитоплазма приобретает однородную эозинофильную окраску. Этот признак наблюдается в зонах ише-

мических изменений как при острых герпетических энцефалитах, возникающих в результате гемодинамических расстройств, так и при постреационной энцефалопатии.

Для постановки диагноза герпетической инфекции необходимо наличие всех вышеописанных изменений.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЦНС ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Как было указано выше, вирус простого герпеса способен инфицировать любые органы человека. Наиболее выраженные изменения развиваются в нервной системе, что очевидно связано с персистенцией ВПГ в нервной ткани, а также с ее забарьерными особенностями.

Известно, что ВПГ персистирует в нервных ганглиях и центральной нервной системе более чем у 90 % взрослого населения и обладает тропностью к нервной системе. Периодически активизируясь, он может привести к альтеративным изменениям в ЦНС. Таким образом, исследование ЦНС является первостепенным при диагностике ГИ.

Клиническая диагностика ГИ нервной системы достаточно трудна, так как клинические проявления в большей части случаев полиморфны, исследование цереброспинальной жидкости дает противоречивые результаты, которые зависят от форм поражения ВПГ головного и спинного мозга.

В случае смерти пациента забор материала для морфологического исследования необходимо производить из головного мозга, фиксированного в течение не менее 10 дней в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Головной мозг предварительно необходимо разрезать по Флексигу для лучшей фиксации и поместить в достаточный объем формалина (1 : 4). Мягкая мозговая оболочка снимается с поверхности больших полушарий и сворачивается в рулон, который в дальнейшем режется поперечно. Из коры лобных, теменных, височных и затылочных долей, передней центральной извилины больших полушарий перпендикулярно поверхности коры вырезаются кусочки толщиной 0,5 см с подлежащим белым веществом. В подкорковых ядрах берутся поперечные срезы таламуса с эпендимой стенки III желудочка и продольные срезы из скорлупы, хвостатого ядра и полосатого тела с корой островка. Также необходимо брать поперечные срезы гиппокампа, стволовых отделов и ножек мозга, мозжечка и спинного мозга. В дальнейшем производится приготовление парафиновых блоков и гистологических срезов по стандартной схеме. Гистологические срезы необходимо окрашивать гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, на миелин — по Клуверу–Барреру, тионином или крезилвиолетом — по Нисслию. Также можно использовать ШИК-реакцию и MSB-метод (Marcius-Scarlet-Blue) для оценки состояния

кровообращения, фибриноидного некроза сосудов, признаков тромбоза, склеротических изменений в мозговых оболочках и церебральных сосудах.

ОСТРЫЙ ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ

В настоящее время наиболее изученным считается острый герпетический менингоэнцефалит (ОГМЭ), который имеет выраженные клинические проявления на ранних стадиях болезни и чаще всего регистрируется у детей. Для него характерны острое начало, лихорадка, нарушения сознания, развитие эпилептических припадков и очаговых неврологических симптомов. При отсутствии своевременной специфической противовирусной терапии смерть больных может наступить на 2–6-й неделе (у детей — на 2–5-й день) заболевания, а летальность достигает 75 %.

На аутопсии при ОГМЭ обнаруживаются признаки отека и полнокровия мягкой мозговой оболочки, иногда пятнистые субарахноидальные кровоизлияния, преимущественно по ходу борозд, отек-набухание ткани головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка и продолговатого мозга в большое затылочное отверстие. На разрезе в различных отделах в глубине головного мозга обнаруживаются мелкоточечные кровоизлияния, реже, в коре больших полушарий и в гиппокампе — очаги некрозов, иногда стриарного характера (полосовидные) либо крупные кровоизлияния. Некрозы в белом веществе, в области подкорковых ядер и в стволовых отделах встречаются в виде очагов различных размеров и форм. Мелкоточечные кровоизлияния более выражены в стволовых отделах и хорошо видны в области дна IV желудочка, что, очевидно, отражает быстро прогрессирующий отек мозга. Некрозы, видимые невооруженным глазом, могут создавать на КТ картину объемного процесса головного мозга, что может приводить к ошибочному клиническому диагнозу опухоли.

Гистологическое исследование мягкой мозговой оболочки выявляет неравномерное полнокровие, диффузную инфильтрацию лимфоидными и плазматическими клетками, в меньшей степени — нейтрофильными лейкоцитами, очаговые или диффузные субарахноидальные кровоизлияния, выраженный отек.

Микроскопически во всех наблюдениях при ОГМЭ обнаруживаются некротические изменения различных отделов головного мозга. В случаях быстрого клинического течения можно наблюдать стриарные (полосовидные) некрозы коры больших полушарий, преимущественно по ходу II–III слоев коры. Такие же некрозы реже обнаруживаются в белом веществе больших полушарий, таламусе, гиппокампе, мозжечке, в области варолиева моста и ножек мозга, а также в субэпендимальных отделах дна IV желудочка.

Обширность некротических процессов и их локализация, как правило, коррелируют с выраженностью клинических проявлений и быстротой

наступления летального исхода. Некротические изменения нервной ткани при ГИ четко отличаются от очагов серого размягчения ишемической природы, в первую очередь, наличием в зоне деструкции и по периметру в ткани мозга нейронов, клеток макро- и микроглии с характерными ядерными герпетическими включениями I и II типов, которые также обнаруживаются в макрофагах и лимфоцитах. Наряду с некрозами в различных отделах головного мозга встречаются мелкие, местами сливающиеся, кровоизлияния, которые довольно часто располагаются вокруг сосудов, что отражает их диапедезный характер.

ОГМЭ, кроме описанных изменений, характеризуется наличием лимфоидноклеточных инфильтратов в виде периваскулярных муфт в различных отделах головного мозга. Вокруг зон некроза воспалительные инфильтраты, как правило, содержат примесь сегментоядерных лейкоцитов, что отражает реакцию организма непосредственно на распад ткани. Постоянным морфологическим признаком ОГМЭ также является набухание и пролиферация эндотелия мелких кровеносных сосудов с наличием герпетических включений I и II типов. В ряде случаев отмечено значительное поражение эндотелия сосудов с образованием микротромбов и формированием выраженных геморрагий вокруг данных сосудов. При этом в ткани мозга появляются некрозы ишемического характера, что подтверждается наличием острых ишемических изменений нейронов по Шпильмейеру — гиперхромного сморщенного ядра треугольной формы при резко эозинфильной цитоплазме. Все это свидетельствует о разнообразных морфогенетических механизмах вирусного поражения ткани мозга как прямого цитопатического действия, так и непрямого, т. е. сосудистого характера.

Таким образом, этиологический диагноз заболевания ставится на основании наличия внутриядерных герпетических включений I и II типов в нейронах коры, в других отделах серого вещества, в клетках макроглии (астроциты и олигодендроглиоциты) и микроглии, в эндотелии кровеносных сосудов, менинготелии и фибробластах мягкой мозговой оболочки. Следует отметить, что при ОГМЭ значительно преобладают герпетические включения I типа, в очагах с некрозами встречаются чаще включения II типа. Некоторые некротические очаги могут носить ишемический характер. Так же отмечаются значительные гемодинамические расстройства в виде диапедезных кровоизлияний и тромбообразования.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ

Еще одной формой герпетического поражения головного мозга является хронический герпетический менингоэнцефалит (ХГМЭ).

Клинически данное заболевание в ряде случаев может протекать бессимптомно и чаще развивается исподволь, постепенно прогрессируя, либо протекает с периодическими рецидивами. Иногда клиническая картина

ХГМЭ может быть схожей с инсультом либо с опухолью головного мозга, поэтому необходимо тщательно проводить его дифференциальную диагностику с этими патологическими процессами. В 12,4 % случаев заболевание может проявляться острым клиническим дебютом.

Морфологическая диагностика ХГМЭ достаточно сложная и основывается на морфологических признаках хронического воспалительного процесса, к которым относятся: склероз мягкой мозговой оболочки с круглоклеточной инфильтрацией; интрацеребральная периваскулярная очаговая и/или диффузная круглоклеточная инфильтрация; периваскулярный склероз с облитерацией вирхов-робеновских пространств; наличие клеток-теней и гиперхромных сморщенных нейронов; очаги выпадения нейронов, сателлитоз; пролиферация фибробластов и эндотелия кровеносных сосудов; пролиферация клеток микро- и макроглии; клеточный и волокнистый глиоз; демиелинизация и фрагментация осевых цилиндров; периваскулярные кровоизлияния с наличием гемосидерофагов, глыбок гемосидерина; кальцификаты и кистозные образования в различных отделах головного мозга. Выявление герпетических внутриядерных включений I и II типа, феномена «тутовой ягоды» позволяет поставить этиологический диагноз. При обострении воспалительного процесса могут появляться очажки некроза нервной ткани, фибриноидного некроза стенок сосудов, свежих периваскулярных геморрагий.

О длительном течении заболевания свидетельствуют склеротические изменения стенок сосудов и мягких мозговых оболочек, а также процессы глиоза в различных отделах головного мозга. Последние представлены в первую очередь очаговым или диффузным глиозом двух типов: клеточным и волокнистым. Более часто встречается клеточный очаговый либо диффузный глиоз в виде пролиферации клеток макроглии. Диффузный клеточный глиоз, как правило, обнаруживается в субкортикальном белом веществе и в субэпендимальной зоне, очаговый — в молекулярном слое коры и в подкорковых ядрах.

Волокнистый глиоз представлен разрастаниями глиальных волокон, продуцируемых фибриллярными астроцитами. Волокнистый глиоз в чистом виде обычно формируется в пограничных отделах головного мозга: молекулярном слое коры больших полушарий (шассленевский глиоз) и субэпендимальной зоне. Но чаще зоны волокнистого глиоза формируют стенки кист, образовавшихся в результате предыдущих некрозов. Как правило, два типа глиоза сочетаются, в таком случае говорят о волокнисто-клеточном глиозе.

Склеротические изменения в головном мозге при ХГМЭ представлены склерозом адвентиции кровеносных сосудов с облитерацией вирхов-робеновских пространств, очагами склероза на месте предыдущих некрозов, подвергшихся организации.

Таким образом, при ХГМЭ продуктивные изменения явно преобладают над альтеративными. В то же время следует учитывать, что в ряде случаев заболевание может протекать волнообразно, с ремиссиями и обострениями, и это находит свое отражение в морфологической картине. Так, если смерть наступает на высоте обострения, то отмечается альтеративно-продуктивная тканевая реакция. В свою очередь, при вялотекущем течении ХГМЭ, а также при смерти пациентов от соматических заболеваний, в головном мозге преобладают продуктивные изменения ткани.

Все наблюдения ХГМЭ по особенностям клинико-морфологической картины можно разделить на три подгруппы.

Первая подгруппа представлена случаями, в которых ведущим клиническим признаком является прогрессирующая деменция. В этой ситуации при морфологическом исследовании отмечается значительное поражение нейронов коры больших полушарий с выраженными выпадениями ганглиозных элементов, преимущественно в III и V слоях, а также спонгиоз нейропиля. В ряде случаев спонгиозные изменения бывают настолько выраженными, что напоминают спонгиозную энцефалопатию (болезнь Крейтцфельда–Якоба). Однако спонгиозная энцефалопатия сопровождается заметной пролиферацией макроглии по периметру спонгиозных полостей, а также отсутствием воспалительных изменений со стороны сосудов, что не характерно для герпетического поражения и позволяет дифференцировать эти заболевания. Количественное исследование ганглиозных элементов различных отделов головного мозга демонстрирует 100%-ное поражение нейронов коры больших полушарий при относительной сохранности подкорковых ядер и ствольных отделов, что также коррелирует с клинической картиной. В то же время гистологическая картина всегда демонстрирует периваскулярные круглоклеточные инфильтраты во всех отделах головного мозга и в мягкой мозговой оболочке. При прогрессирующей деменции морфологическая картина сопровождается признаками волокнисто-клеточного диффузно-очагового глиоза. В 60 % всех наблюдений в коре отмечена пролиферация эндотелия мелких кровеносных сосудов. Мелкоглыбчатые и пылевидные кальцификаты довольно редко обнаруживаются в коре, но чаще в области белого вещества больших полушарий, гиппокампа и подкорковых ядер. Встречаются явления гемосидероза в виде периваскулярных скоплений гемосидерофагов среди лимфоцитов периваскулярных инфильтратов либо среди коллагеновых волокон периваскулярного склероза.

Небольшие кистозные полости, являясь следствием ранее перенесенных некрозов, чаще обнаруживаются в области подкорковых ядер. В сохранившихся нейронах, клетках макроглии, эндотелии кровеносных сосудов и фибробластах идентифицируются внутриядерные герпетические включения преимущественно II типа и феномен «тутовой ягоды».

В то же время при исследовании группы ХГМЭ с синдромом деменции в коре, наряду с признаками, которые рассматриваются как проявление хронического процесса, отмечаются морфологические изменения, свидетельствующие об обострении болезни либо о генерализации инфекции с развитием ДВС-синдрома. Наиболее часто они представлены периваскулярными кровоизлияниями, которые связаны с поражением сосудов непосредственно ВПГ. Реже имеет место периваскулярная энцефаломалиция, которая расценивается как проявление дисциркуляторных нарушений. Относительно типичные для ГИ стриарные некрозы коры, локализуемые по ходу II и III слоев, выявляются довольно редко. Наличие таких некрозов, несомненно, есть маркер обострения хронического воспалительного процесса. Надо заметить, что данные признаки в совокупности встречаются достаточно редко.

Вторую подгруппу составляют наблюдения, в которых клинически преобладают различные очаговые неврологические нарушения. При сравнительном исследовании было установлено, что в коре больших полушарий обнаруживаются такие же, как и в первой подгруппе, морфологические изменения, однако характер выпадений нейронов не столь значителен и носит, в основном, очаговый характер. В то же время периваскулярные круглоклеточные инфильтраты выражены более значительно и выявляются во всех отделах головного мозга. В этой подгруппе склеротические изменения головного мозга обнаруживаются несколько чаще. Они определяются преимущественно в области подкорковых ядер и белого вещества мозжечка. Обращает на себя внимание выраженный периваскулярный склероз, что часто приводит к облитерации вирхов-робеновских пространств. Среди коллагеновых волокон периваскулярного склероза в отдельных случаях можно обнаружить небольшое количество лимфоцитов, глыбки гемосидерина и единичные мелкие кальцификаты.

Третья подгруппа наблюдений отличается острым дебютом клинических проявлений и длительностью болезни чаще всего не более 12 дней. В данном случае отмечается диффузно-очаговое поражение ЦНС с преобладающими изменениями коры больших полушарий. Морфологическое исследование демонстрирует наличие признаков хронического воспалительного процесса в различных отделах головного мозга, что свидетельствует о скрытом (латентном) течении, несмотря на клинически острое начало болезни. Все это подтверждает тезис о том, что в отдельных случаях ХГМЭ длительное время может протекать бессимптомно. Обращает на себя внимание выраженность склеротических процессов в этой подгруппе. Характерен склероз мягкой мозговой оболочки, сопровождающийся круглоклеточной инфильтрацией ее листков, заметная периваскулярная круглоклеточная инфильтрация всех отделов головного мозга, чаще в белом веществе и в области ствола, признаки волокнисто-

клеточного глиоза, кальцификаты, кисты в ткани мозга. Особенностью данной подгруппы является более частое наличие признаков периваскулярного склероза с облитерацией вирхов-робеновских пространств и признаков обострения воспалительного процесса в виде очаговых некрозов и свежих кровоизлияний в веществе головного мозга, неравномерной демиелинизации и отека-набухания белого вещества. Внутрядерные герпетические включения определяются в нейронах, клетках макроглии и эндотелии кровеносных сосудов.

Выраженность и локализация морфологических изменений в различных отделах головного мозга определяет особенности клинического течения болезни с преобладанием того или иного клинического симптома.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Генерализованная герпетическая инфекция (ГГИ) может протекать как самостоятельное заболевание в виде острейшего инфекционного генерализованного процесса, так и в виде осложнения острого или хронического герпетического менингоэнцефалита. Клинически заболевание нередко имеет инфекционный дебют в виде ОРВИ с последующим вовлечением внутренних органов. В дальнейшем симптоматика нарастает и носит полиорганный характер. Признаки герпетического поражения определяются практически во всех внутренних органах.

На аутопсии умерших от ГГИ, как правило, специфических изменений не наблюдается. Обращает на себя внимание неравномерное полнокровие и наличие множественных мелкоточечных, иногда сливающихся геморрагий во всех внутренних органах. В головном мозге обнаруживаются отек и набухание, нередко с мелкими геморрагиями. Внутренние органы дряблые, на разрезе тусклые.

На вскрытии часто выявляется какое-либо сопутствующее или фоновое заболевание, однако клиничко-морфологический анализ причин смерти не позволяет его рассматривать в качестве основного. Морфологически данная форма ГИ характеризуется поражением трех и более внутренних органов. Обнаруживаются типичные герпетические внутрядерные включения I и II типов с феноменом «тутовой ягоды» и признаками последующей гибели клетки.

При гистологическом исследовании в первую очередь обращает на себя внимание генерализованное поражение эндотелия микроциркуляторного русла с образованием герпетических включений I и II типов. Отмечено преобладание включений II типа, что, очевидно, свидетельствует о более раннем поражении сосудистого русла по сравнению с другими внутренними органами. Эндотелиальные клетки увеличиваются в разме-

рах за счет ядер, местами имеет место их десквамация с оголением базальной мембраны. При окраске MSB-методом можно наблюдать фибриноидное набухание стенки сосуда вплоть до фибриноидного некроза. Это, в свою очередь, сопровождается гемorragиями различной выраженности, иногда сливающимися с образованием обширных хорошо определяемых визуально кровоизлияний в различных органах. При исследовании множества срезов отмечено тромбообразование в отдельных сосудах. Иногда оно носит выраженный характер, особенно в легких, почках, головном мозге и т. д. Все это указывает на развитие ДВС-синдрома, который, несомненно, играет значительную роль в танатогенезе при ГГИ.

Практически постоянно наблюдаются изменения в печени. Гепатоциты увеличиваются в размере за счет типичной трансформации ядер, имеет место пролиферация купферовых клеток. В более длительных по клиническому течению случаях морфологическая картина дополняется кругло-клеточными инфильтратами в портальных трактах и паренхиме печени. Наряду с изменениями в паренхиме печени, герпетические включения выявляются в эндотелии сосудов.

Следующим органом по частоте поражения можно рассматривать легкие. Здесь герпетические включения встречаются в альвеолоцитах и в бронхиальном эпителии. Данные клеточные элементы нередко десквамируются и свободно лежат в просвете альвеол и бронхов. Поражение легких практически всегда сопровождается выраженными гемorragиями в альвеолах и бронхиолах, а также наличием круглоклеточной воспалительной инфильтрации в интерстиции. В ряде случаев с затяжным течением происходит присоединение вторичной бактериальной инфекции, и воспалительный инфильтрат приобретает смешанный характер.

В паренхиматозных элементах ЦНС постоянно встречаются включения I и II типов с гибелью клеток преимущественно вокруг сосудов. Особенно обращает на себя внимание значительное поражение периваскулярных астроцитов, что, несомненно, указывает на возможность продвижения вируса из сосуда в паренхиму. В ЦНС при ГГИ отмечаются значительные сосудистые нарушения, которые сопровождаются поражением эндотелия, обширными гемorragиями в мягкие мозговые оболочки и в вещество мозга, фибриноидным некрозом стенок сосудов, микротромбозом с развитием типичных ишемических некрозов.

В почках имеет место поражение эндотелия и мезангия клубочков, а также эпителия извитых канальцев. Нередко отмечается очаговый некротический нефроз, что клинически сопровождается острой почечной недостаточностью. Множественные мелкие гемorragии дополняют морфологическую картину.

Изменения в сердце манифестируются герпетическими включениями в кардиомиоцитах и поражением эндотелия сосудов. Иногда можно ви-

деть мелкофокусные некрозы кардиомиоцитов, что сопровождается в ряде случаев круглоклеточными интерстициальными инфильтратами, а также фибриноидным некрозом стенок сосудов и эндокарда. Все вышеперечисленные изменения в миокарде являются морфологическим субстратом сердечной недостаточности.

ЛОКАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

К таким формам можно отнести поражение отдельных органов в виде типичных герпетических включений в паренхиматозных и мезенхимальных элементах. Так, нами наблюдались формы сахарного диабета с типичными для ГИ изменениями островкового аппарата поджелудочной железы. Наряду с этим, в поджелудочной железе может поражаться и экзокринная часть.

Имеют место локальные формы поражения сердца с развитием дилатационной кардиомиопатии. Последнее обстоятельство, несомненно, указывает на хронический вариант течения герпетической инфекции в сердце. При этом герпетические включения наблюдаются в кардиомиоцитах, эндотелии сосудов и эндокарда. В ряде случаев отмечена диффузная круглоклеточная воспалительная инфильтрация, которая расценивается как типичный вирусный миокардит. Важным морфологическим составляющим является мелкоочаговый диффузный миокардитический кардиосклероз, что является морфологическим субстратом хронической сердечной недостаточности.

Встречаются гепатиты, протекающие в форме вирусного поражения герпетической этиологии.

При внимательном изучении биоптатов шейки матки можно обнаружить признаки репродуктивной герпетической инфекции в многослойном плоском эпителии. При этом развивается дисплазия различной степени (I–III). Такие клинические диагнозы, как хронический цервицит, псевдоэрозия шейки матки, эрозированный эктропион, также нередко сопровождаются наличием ВПГ в цервикальном эпителии. Наш опыт свидетельствует, что в ряде случаев имеет место сочетание ГИ с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Это, несомненно, должно быть основанием для онкологической настороженности патоморфолога, и о данном факте обязательно следует информировать лечащего врача в гистологическом заключении.

Обращают на себя внимание локальные формы герпетического поражения ЦНС под принятым термином «псевдотуморозные энцефалиты». Данное заболевание клинически протекает как опухоль и манифестируется на КТ как очаг затемнения, т. е. напоминает опухоль. В биопсийном материале морфолог обнаруживает участок интенсивной пролиферации глии, контаминированной ВПГ (включения преимущественно I и реже

II типа). В этой же зоне отмечается поражение эндотелия сосудов с развитием периваскулярных мезенхимально-глиальных пролифератов. В таких случаях, исходя из нашего опыта, следует приготавливать серийные срезы, так как иногда удается диагностировать ранние этапы опухолевого роста. Иногда дальнейшее наблюдение за такими пациентами позволяло установить факт развития опухоли в этом отделе ЦНС. Таким образом, все формы герпетического поражения нервной системы следует рассматривать как потенциально опасные в плане развития нейроэпителиальных опухолей.

Нужно также отметить возможность изолированного поражения легких. В эпителии бронхов малого калибра и в альвеолоцитах в данном случае можно видеть типичные герпетические включения I и II типов с развитием интерстициальной пневмонии. Часто такие поражения легких сочетаются с другими вирусными инфекциями (грипп, парагрипп и др.), что подтверждается МФА в мазках-отпечатках и другими вирусологическими методами. Данные сочетанные поражения легких наиболее распространены в детской практике.

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

При формулировке диагноза патологу следует учитывать роль герпетической инфекции в танотогенезе заболевания. Как правило, на первое место выступает тяжесть поражения ЦНС, и диагноз может быть сформулирован следующим образом:

Основное заболевание. Острый герпетический менингоэнцефалит: внутриядерные герпетические включения I и II типов в нейронах, клетках макроглии и эндотелии кровеносных сосудов, круглоклеточная инфильтрация мягкой мозговой оболочки, очаги некроза в коре (или в других отделах), массивные периваскулярные круглоклеточные инфильтраты в глубине головного мозга, множественные геморрагии с микротромбозом сосудов. (Анализ мазков-отпечатков к ВПГ I и II типов МФА +++).

Осложнения. Отек-набухание головного мозга. Дислокация, вклинение стловых структур и мозжечка в большое затылочное отверстие.

Нередко течение острого герпетического менингоэнцефалита может сопровождаться генерализацией инфекции, что нами расценивается как осложнение. В таких случаях рубрика «Осложнения» будет следующей:

Осложнения. Генерализация герпетической инфекции с поражением миокарда, печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников. Полиорганная недостаточность. Отек-набухание головного мозга. Дислокация, вклинение стловых структур и мозжечка в большое затылочное отверстие.

При диагностике ХГМЭ диагноз может быть следующим:

Основное заболевание. Хронический герпетический менингоэнцефалит: склероз и круглоклеточная инфильтрация мягкой мозговой оболочки с очаговой облитерацией субарахноидального пространства, очаги выпадения нейронов коры, периваскулярные круглоклеточные инфильтраты и периваскулярный склероз, участки клеточного и волокнисто-клеточного глиоза, внутриядерные герпетические включения преимущественно II типа в нейронах, клетках макроглии и эндотелии сосудов, феномен «тутовой ягоды», пролиферация эндотелия сосудов. Стадия обострения или ремиссии. (Анализ мазков-отпечатков к ВПГ I и/или II типа МФА +++).

Осложнения. Генерализация герпетической инфекции с поражением миокарда, печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников. Полиорганная недостаточность. Дислокация, вклинение стволовых структур и мозжечка в большое затылочное отверстие.

В ряде случаев у больных имеется фоновая патология, которая также может утяжелять состояние больных и способствовать прогрессированию герпетической инфекции. При этом не отмечается преимущественного поражения ЦНС. Такими заболеваниями могут быть, в частности, аневризмы сосудов головного мозга, длительно текущий сахарный диабет и др. Например:

Основное заболевание. Генерализованная герпетическая инфекция с поражением головного мозга (герпетический энцефалит), сердца (продуктивный миокардит), печени, поджелудочной железы (гипергликемический синдром) и т. д. с наличием внутриядерных герпетических включений. МФА+.

Фоновое заболевание. Сахарный диабет I типа (атрофия островкового аппарата).

Осложнения. ДВС-синдром: субарахноидальные и/или внутримозговые кровоизлияния, отек-набухание головного мозга, кровоизлияния во внутренних органах, центрлобулярные некрозы печени, некротический нефроз, полиорганная недостаточность. Отек легких. Отек и дислокация головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Протас, И. И.* Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия) : руководство для врачей / И. И. Протас. Минск, 2000. 176 с.
2. *Хроническая* герпетическая инфекция центральной нервной системы (клинико-морфологические и этиопатогенетические аспекты) / И. И. Протас [и др.] // Медицинская панорама. 2003. № 10. С. 56–58.
3. *Морфологическая* характеристика псевдотуморозных форм хронического герпетического менингоэнцефалита : в 2 т. / Т. М. Недзведь [и др.] // Труды II съезда Российского общества патологоанатомов. М., 2006. Т. 1. С. 297–299.
4. *Петрович, Г. Е.* Морфологическая характеристика хронических герпетических менингоэнцефалитов у взрослых : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.15 / Г. Е. Петрович. Минск, 2008. 23 с.
5. *Протас, И. И.* Хронический герпетический энцефалит / И. И. Протас, М. К. Недзведь, М. Е. Хмара. Минск, 2009. 176 с.
6. *Недзведь, М. К.* Морфологические маркеры диагностики хронических герпетических менингоэнцефалитов / М. К. Недзведь, С. А. Гузов // Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека : сб. науч. тр. Всерос. конф. с международным участием, Санкт-Петербург, 4–5 октября 2013 г. СПб., 2013. С. 249–253.
7. *Хронический* герпетический менингоэнцефалит как фактор риска нейроэпителиальных опухолей головного мозга / С. А. Гузов [и др.] // Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека : материалы конф., посвящ. 155-летию каф. патологической анатомии ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 18 апреля 2014 г. СПб., 2014. С. 59.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Общая характеристика герпетической инфекции.....	3
Этиология	3
Патогенез.....	5
Общие морфологические признаки.....	7
Морфологические изменения ЦНС при герпетической инфекции.....	8
Острый герпетический менингоэнцефалит	9
Хронический герпетический менингоэнцефалит	10
Морфологические изменения при генерализованной герпетической инфекции	14
Локальные формы герпетической инфекции	16
Примеры оформления патологоанатомического диагноза при герпетической инфекции.....	17
Литература.....	19