

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

Герпетическая энцефалопатия является одним из проявлений быстро протекающей генерализованной герпетической инфекции. Морфологически она характеризуется появлением в нейронах, клетках макроглии и эндотелии сосудов внутриядерных герпетических включений преимущественно I типа, без признаков воспалительного процесса в веществе головного мозга. Быстрота течения и прогноз герпетической энцефалопатии зависят как от распространенности поражения нервных и глиальных клеток внутриядерными герпетическими включениями, так и от тяжести морфологических изменений во внутренних органах.

Ключевые слова: герпетическая энцефалопатия.

Nedzved M.K., Fridman M.V., Kulichkovskaya I.V., Protas I.I., Nedzved A.M. Character of morphological changes in herpetic encephalopathy

Herpetic encephalopathy is a clinical and morphological distinction that characterized by acute course because of total alteration of neurons and glial cells (intranuclear herpetic inclusions of I type mainly, dystrophic lesions with necrosis of individual cells and disturbance of microcirculation). Course and prognosis of herpetic encephalopathy are depend on as distribution of CNS lesion as degree of pathological changes in internal organs.

Key words: herpetic encephalopathy

Поражение ЦНС при изолированных и генерализованных формах герпетической инфекцией является актуальной проблемой в практической деятельности неврологов, инфекционистов и патологоанатомов [2,13]. Изолированные формы инфекций ЦНС, в том числе герпетический энцефалит, имеют острое, подострое и хроническое течение и относительно хорошо освещены в литературе [1,4,5,6,7,8]. В то же время, герпетическая энцефалопатия (ГЭП) является новой и практически неизвестной формой поражения ЦНС при этой вирусной инфекции.

Согласно данным городского патологоанатомического бюро г. Минска [11], в последние десять лет отмечено значительное увеличение частоты инфекционной патологии, приводящей к летальному исходу у взрослых (с 2,8% в 1991 г. до 13,0% в 1999 г.). В структуре инфекционных заболеваний генерализованная герпетическая инфекция составляет 13,2%, опережая туберкулез, ОРВИ, вирусные гепатиты и т.п. [11].

Собственное исследование морфологических особенностей поражения ЦНС при генерализованной герпетической инфекции (ГГИ) показало [9], что существуют три возможных варианта повреждения головного мозга: острый энцефалит, хронический менингоэнцефалит и герпетическая энцефалопатия. Диагностика последней (как прижизненная, так и посмертная) представляет значительные трудности, из-за особенностей как в клинической, так и в морфологической картине этого проявления ГГИ.

Цель работы: дать морфологическую характеристику ГЭП, провести клинко-анатомические сопоставления и определить ее танатологическое значение.

#### Материалы и методы

В работе был использован клинко-морфологический анализ 59 наблюдений ГГИ за 1995-98 гг. Диагностика заболевания проводилась на основе морфологического исследования и реакции иммунофлюоресценции. Возраст умерших больных колебался от 18 до 76 лет (в среднем – 47 лет). Всего было 22 мужчины и 37 женщин.

Для гистологического исследования вырезали кусочки из обоих полушарий головного мозга (лобный и затылочный полюс, височная доля, прецентральная извилина, гиппокамп, подкорковые ядра с островком), из продолговатого мозга на уровне оливы, моста, среднего мозга и мозжечка (включая зубчатое ядро). Из сердца, легких, печени, почек, надпочечников, поджелудочной железы, желудка, тонкого и толстого кишечника вырезали 1-2 кусочка.

Кусочки органов фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и хлороформ и заливали в парафин. Затем готовили срезы толщиной 4-6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, тионином по Нисслю, на миелин luxsol fast blue по Клувер-Баррера в модификации Викторова, хлорным золотом по Кахалю. Окрашивание производили по общепринятым прописям.

Выявление антигена вируса простого герпеса (ВПГ) у всех 59 умерших от ГГИ проводилось с помощью прямого метода флуоресцирующих антител (МФА) на гистологических препаратах, приготовленных из тканей внутренних органов и головного мозга при помощи диагностической сыворотки, изготовленной в Русско-американском институте по улучшению здоровья населения и предупреждения заболеваний человека при НИИ гриппа Российской академии медицинских наук (г. С.-Петербург). Парафиновые блоки для проведения иммуноморфологического исследования отбирались с учетом предварительного гистологического исследования.

Морфометрическое исследование головного мозга у 17 умерших с патологоанатомическим диагнозом «герпетическая энцефалопатия» проводили на увеличении объектива 20 и окуляра 10 на микроскопе «Аxioplan» с применением программы «Bioscan NT». В каждом случае производили подсчет количества пораженных и непораженных внутриядерными герпетическими включениями нейронов, астроцитов и олигодендроглиоцитов в 50 полях зрения в коре прецентральной извилины (поле 4) и 50 полях зрения в коре лобных полюсов больших полушарий (поле 10) головного мозга.

#### Результаты и обсуждение

В 17 из 59 наблюдений ГГИ (12 мужчин и 5 женщин в возрасте 18-76 лет) с преобладанием клинко-морфологических признаков поражения внутренних органов при микроскопическом исследовании головного мозга была установлена ГЭП.

Изучение различных отделов головного мозга у больных с ГЭП (табл.1) позволило установить, что постоянными признаками этого заболевания, не зависящими от уровня поражения ЦНС, являются неспецифические (острое набухание, первичное раздражение, гидропические, тяжелые дистрофические и ишемические) изменения нейронов (по Нисслю).

Таблица 1

**Морфологические признаки поражения различных отделов  
головного мозга при ГЭП (n=17)**

Уровень поражения мозга	Неспецифические изменения нейронов	Расстройства микроциркуляции	Периваскулярные лимфоциты	Внутриядерные включения
Кора	17	17	5	17
Подкорковые ядра	17	17	-	17
Ствол	17	17	-	17
Мозжечок	17	17	-	-

В то же время, характерны внутриядерные герпетические включения I и II типа, которые обнаруживались как в нейронах, так и клетках макроглии и в эндотелии кровеносных сосудов (рис. 1-3). Заметно преобладали включения I типа, представленные увеличенными гиперхромными ядрами, где ядрышки, хроматин и субстанция Ниссля не определялись. Включения II типа являлись дальнейшей стадией развития включений I типа, когда происходит фрагментация базофильного включения на вакуоли с точечной сердцевинкой. Заканчивается процесс формированием «тутовой ягоды» (при лизисе цитоплазмы вакуоли свободно располагаются среди нейропиля) либо образованием «пустых» ядер (при сохраненной ядерной оболочке и элиминации вируса из клетки).

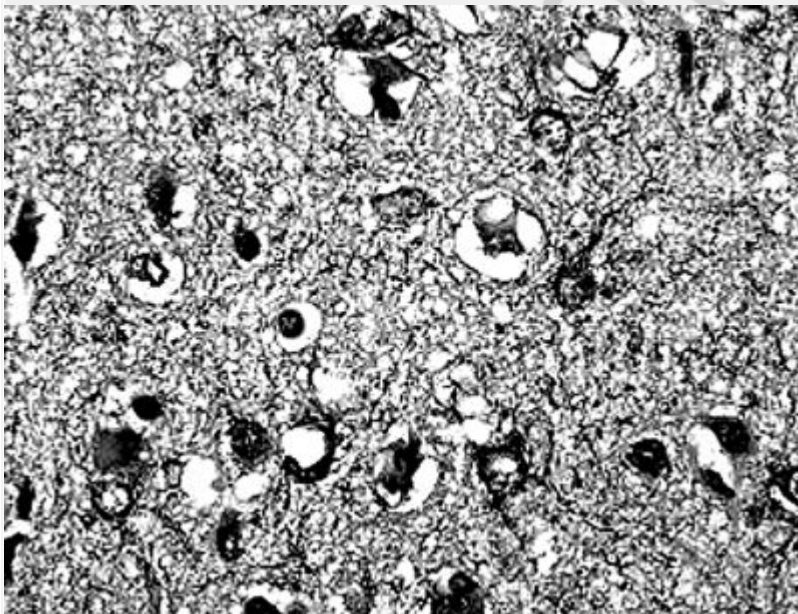


Рис.1: кора головного мозга, поле 10. Распад зернистых отростков астроцитов (клизматодедроз), в ядрах которых определяются герпетические включения II типа. Ядерная оболочка сохранена, на месте гомогенного базофильного включения образуются вакуоли с точечной сердцевинкой. Ув.х400. Окраска хлорным золотом по Кахалу.



Рис.2: внутриядерные герпетические включения I типа в нейронах и II типа в эндотелиоцитах. Ув.х400. Окраска гематоксилин и эозин.

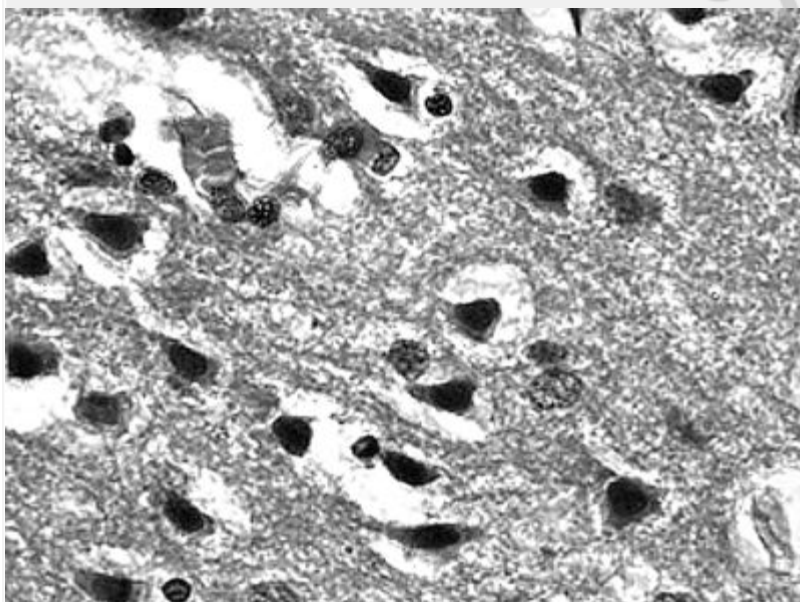


Рис.3: Внутриядерные герпетические включения I типа в нейронах. Значительно увеличенные гиперхромные ядра, ядрышки, хроматин и субстанция Ниссля не определяются. Ув.х400. Окраска гематоксилин и эозин.

Как видно из табл.1, в нейронах коры мозжечка отсутствовали внутриядерные включения, что можно объяснить быстрой гибелью этих клеток вследствие вклинения миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

При гистологическом исследовании у пяти больных с морфологическим диагнозом ГЭП в мягкой мозговой оболочке и Вирхов-Робеновских пространствах коры головного мозга обнаруживались чрезвычайно скудные скопления лимфоцитов. У двух из этих больных с клиническими диагнозами «субарахноидальное кровоизлияние» (срок пребывания в стационаре один день) и «острая токсическая энцефалопатия» (срок пребывания в стационаре 18 дней) заболевание изначально протекало с клиникой поражения головного мозга. У

остальных трех больных с диагнозами «острый панкреатит», «острая полиорганная недостаточность» и «вирусный гепатит В» - срок пребывания в стационаре по одному дню и 14 дней соответственно - наблюдалось преимущественное поражение внутренних органов.

Появление лимфоцитов в мягкой мозговой оболочке и веществе мозга сближает данные случаи с менингоэнцефалитом. Можно предположить также, что ГЭП является начальной стадией морфогенеза ОГЭ.

Б.А. Ерман и соавторы, описавшие патоморфоз клещевого энцефалита на Урале, при выделении типов изменений ЦНС поместили в группу «энцефалита» как случаи с периваскулярной воспалительной инфильтрацией, так и без таковой [3]. По нашему мнению обнаружение единичных моноклеарных клеток еще не свидетельствует об энцефалите в классическом понимании этого термина [10], но относится к проявлениям энцефалопатии.

Изменения при герпетических поражениях головного мозга без генерализации, по описанию соответствующие энцефалопатии, находили J. Vooss и M.M. Esiri, а также В. Scoldenberg [12,14]. Эти авторы считают, что если смерть больного наступает на первой неделе после появления неврологических нарушений (головная боль, спутанность сознания, поведенческие аномалии), то в головном мозге можно обнаружить петехиальные кровоизлияния, ишемические изменения нейронов, сателлитоз, нейронофагию и выраженный спонгиоз. Совокупность этих изменений J. Vooss и M.M. Esiri называют «острой нейрональной дегенерацией», а В. Scoldenberg – «энцефалопатией».

Морфометрическое исследование клеток двигательных и чувствительных областей коры головного мозга (система анализа оптического изображения «Bioscan NT»), проведенная в 1700 полях зрения в 17 наблюдениях герпетической энцефалопатии (диагноз был дополнительно верифицирован методом флюоресцирующих антител), показал, что соотношение числа пораженных и непораженных включениями нервных клеток определяет степень выраженности клинических проявлений болезни. Установлено, что при этом поражались  $55,0 \pm 4,0\%$  ( $p < 0,05$ ) нейронов. Включения также встречались в  $33,0 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,001$ ) клеток макроглии (рис.4).

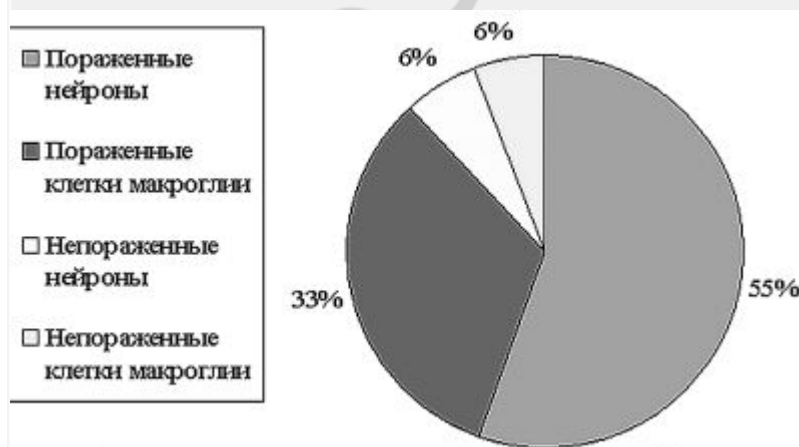


Рис. 4. Частота внутриядерных герпетических включений при ГЭП

В нашем исследовании одним из частых морфологических признаков ГЭП также являлась пролиферация эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, что, по-видимому, связано с вирусным цитопатическим эффектом.

Анализ непосредственных причин смерти больных ГЭП показывает, что только у семи человек летальный исход наступил вследствие острой мозговой недостаточности, развившейся при поражении  $88,0 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,001$ ) ядер нейронов, макроглии и эндотелиоцитов герпетическими включениями и неспецифических реактивных изменений. В шести случаях танатогенетическую роль также сыграла эндогенная интоксикация (перитонит у одного больного и двусторонняя бронхопневмония у пяти). Смерть четырех больных наступила при явлениях кардиогенного шока, респираторного дистресс-синдрома взрослых (двое больных) и острой почечной недостаточности, связанных с цитопатическим и вазопаралитическим действием ВПГ и ДВС-синдромом. У семи из 17 больных ГЭП важную роль в танатогенезе играл преморбидный фон: хронический алкоголизм (два случая), сахарный диабет, ХНЗЛ (два наблюдения), рак сигмовидной кишки и аутоиммунная гемолитическая анемия. Представляют интерес клинические диагнозы, с которыми больные ГЭП госпитализировались в стационары различных профилей (табл.2).

Как видно из табл. 2, ГГИ была диагностирована только в 3 наблюдениях. Неврологические нарушения в клинической картине ГЭП были менее выражены, чем симптомы поражения внутренних органов: боли в животе, тошнота, рвота, сухость и горечь во рту, головная боль, лихорадка, кашель, одышка, генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия, гиперспленизм, билирубинемия, желудочно-кишечное кровотечение, язвенно-некротический эзофагогастроэнтероколит. И морфологически во внутренних органах наблюдались более выраженные изменения, чем в ЦНС.

*Таблица 2*

**Клинический диагноз у больных ГЭП**

<b>Клинический диагноз</b>	<b>ГЭП</b>
ГГИ	3
Вирусный менингоэнцефалит	1
Ишемический инсульт	1
Геморрагический инсульт	1
Алкоголизм	1
Токсическая энцефалопатия	3
Полиорганная недостаточность	1
Лимфосаркома селезенки	1
Рак сигмовидной кишки	1
Вирусный гепатит В	1
Язвенно-некротический эзофагогастроэнтероколит	1
Острый панкреатит	1
Туберкулез легких	1
Всего	17

Тем не менее, у 11 больных наблюдались признаки менингеального синдрома, генерализованных судорог, поведенческие нарушения, оглушенность, сопор, кома, центральные и периферические парезы и параличи, а также парциальные судороги.

Таким образом, ГЭП представляет собой форму поражения головного мозга при ГГИ с особой клинико-морфологической картиной. Дальнейшее изучение прижизненных проявлений ГЭП в сравнении с посмертными изменениями может открыть перспективы своевременной коррекции терапевтических мероприятий.

#### Выводы

1. Герпетическая энцефалопатия является одним из проявлений быстрого прогрессирования ГГИ.
2. Герпетическая энцефалопатия морфологически характеризуется наличием в ядрах нейронов, макроглии, эндотелиоцитов и фибробластов герпетических включений разных типов во всех отделах головного мозга, неспецифическими изменениями (по Нисслю) в нейронах, клазматодендрозом астроцитов, расстройствами микроциркуляции.
3. Быстрота течения и прогноз герпетической энцефалопатии зависят от распространенности поражения нейронов и клеток макроглии, а также морфологических изменений во внутренних органах.

#### Литература

1. Антонов П.В., Цинзерлинг В.А. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций. // Архив патологии. – 2001. – том 63, №1. – С. 47-51.
2. Баринский И.Ф. Иммунодефициты 21 века. // Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 75-летию БелНИИЭМ – Мн., 1999. – С. 437-440.
3. Ерман Б.А., Зайцева Л.Н., Дроздова Л.И. и др. К проблеме патоморфоза современного клещевого энцефалита на Урале. // Архив патологии. – 2001. – том 63, №1. – С. 18-23.
4. Недзьведь М.К., Фридман М.В., Протас И.И. Клинико-морфологические особенности генерализованной герпетической инфекции. // Здравоохранение. - 1998. - № 6 - С. 40 - 42.
5. Недзьведь М.К., Хмара М.Е., Протас И.И. Клинико-морфологическая характеристика острого герпетического энцефалита у взрослых // Здравоохранение Беларуси. - 1995. - №4. - С.14 - 19.
6. Протас И.И., Коломиец А.Г., Недзьведь М.К. Хронические формы герпетических поражений центральной нервной системы у взрослых: (клинико-лабораторные и морфологические исследования) // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1991. - №2 - С.30 - 33.
7. Протас И.И. Герпетический энцефалит. Руководство для врачей. –Мн., ООО «МЕТ». - 2000.- 176 С.
8. Фридман М.В. Морфологические варианты патологии ЦНС при генерализованной герпетической инфекции // Здравоохранение. - 1999. - №11. - С. 15-17.

9. Фридман М.В. Морфологические изменения ЦНС при генерализованной герпетической инфекции у взрослых: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Мн., 2000. – 16 С.
10. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. - СПб: Сотис, 1993. - С.286 - 287.
11. Чаплыгина В.В., Буданова С.В. Сравнительный анализ инфекционной патологии взрослых, умерших в стационарах г. Минска за период 1991 – 1999 гг.// Патоморфология опухолей и инфекционных заболеваний человека: Материалы 4 Республиканской научной конференции патологоанатомов Беларуси – Мн., 2000. – С. 95.
12. Booss J., Esiri M.M. Viral encephalitis.-Oxford: Blackwell scientific publications, 1985.-P. 55-93.
13. Mandell, Douglas and Bennett,s principles and practice of infection diseases / edited by Gerald L. Mandell, Jhon E. Bennett, Raphael Dolin.- 4th ed., Churchill Livingstone Inc., 1995. – Vol. 2. - P. 1330 - 1345.
14. Scoldenberg B. Herpes simplex encephalitis // Scan. J. Infect. Dis.-1996.-Vol. 100, Suppl.-P. 8-13.