

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.831.9–002.2–053.8–091:616.523

ПЕТРОВИЧ Галина Евгеньевна

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНИЧЕСКИХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ
МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ У ВЗРОСЛЫХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.15 – патологическая анатомия

Минск 2008

Работа выполнена в ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» и УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: Недзьведь Михаил Константинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный консультант: Протас Иосиф Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии»

Официальные оппоненты: Швед Иван Адамович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник патоморфологической группы Центральной научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Крылов Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, начальник УЗ «Витебское областное клиническое патолого-анатомическое бюро»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 29 апреля 2008 г. в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусской государственной медицинский университет» (220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98), e-mail: rector@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « 27 » марта 2008 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А. И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Герпетическая инфекция занимает одно из ведущих мест среди вирусных заболеваний человека. Размножаясь в нервной ткани, ВПГ обуславливает развитие различных форм поражения ЦНС в виде менингита, энцефалита, менингоэнцефалита и энцефаломиелиита. Клинико-морфологические особенности острых форм герпетического поражения ЦНС, которые без лечения в 80% случаев заканчивались летальным исходом, описаны достаточно хорошо (Boos & Esiri, 1988), в то время как наличие первичных хронических форм этого заболевания оставалось предметом дискуссий (Деконенко Е.П., Ejima M., Tanaka H). Клинико-морфологические исследования, проведенные белорусскими неврологами и патологоанатомами, показали, что в настоящее время хроническое течение герпетической инфекции встречается намного чаще, чем острое и прижизненная диагностика таких форм достаточно трудна (М.Е. Хмара и соавт, 1997, М.Е. Хмара, 2004).

Клинически были выделены различные формы течения хронического герпетического энцефалита (И.И. Протас, 2000), несомненно, обусловленные морфологическими изменениями различной степени выраженности и локализации. Системное изучение головного мозга при таких формах ХМГЭ практически не проводилось.

Морфологической характеристике различных форм клинического течения хронического герпетического менингоэнцефалита и посвящена настоящая работа.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами

Диссертационная работа выполнена в рамках ГНТП «Инфекционные заболевания» № 19971355 (1996–1997 гг.) и № 19971356 (1996–1998 гг.), и в соответствии с планом НИР Белорусского государственного медицинского университета «Частота и морфологическая характеристика наиболее важных инфекционных заболеваний у детей и взрослых в условиях Республики Беларусь», регистрационный № 20004080 (2000–2005 гг.).

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования явилось определение характера и локализации морфологических изменений головного мозга при хронических герпетических менингоэнцефалитах у взрослых.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Выделить морфологические признаки, характерные для хронического течения герпетических менингоэнцефалитов.
2. Определить морфологические изменения различных отделов головного мозга при ХГМЭ с синдромом прогрессирующей деменции.
3. Изучить морфологические изменения различных отделов головного мозга при ХГМЭ с преобладанием очаговых неврологических нарушений.
4. Оценить морфологические изменения различных отделов головного мозга при ХГМЭ с острым клиническим дебютом.
5. Провести клинико-морфологические сопоставления при различных вариантах течения заболевания.

Положения, выносимые на защиту:

1. Основу морфологической картины ХГМЭ составляют: очаговая (периваскулярная) и/или диффузная круглоклеточная инфильтрация нервной ткани и мягкой мозговой оболочки, периваскулярный и очаговый склероз, волокнисто-клеточный глиоз, уменьшение количества нервных клеток, внутриядерные герпетические включения в нейронах, клетках макроглии и эндотелии кровеносных сосудов. Диагностическим морфологическим маркером ХГМЭ являются внутриядерные герпетические включения I и II типов, «феномен тутовой ягоды» и «пустых ядер». Такая трансформация ядер, которая обнаруживается в нейронах, клетках макроглии и эндотелии кровеносных сосудов головного мозга, обуславливает один из важнейших морфологических признаков – полиморфизм ядер клеток головного мозга. При этом за счет увеличения размеров ядра происходит увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения в нервных клетках до 0,718 (при включениях I типа) и до 0,886 (при наличии включений II типа).

2. ХГМЭ, протекающий с синдромом прогрессирующей деменции, характеризуется преимущественным поражением коры больших полушарий, цитоархитектоника которой значительно нарушается за счет очагового или диффузного уменьшения количества нервных клеток.

3. Гетерогенность клинических проявлений ХГМЭ с очаговыми неврологическими нарушениями обусловлена выраженностью морфологических процессов в различных отделах головного мозга (большие полушария, ствол, мозжечок).

4. Острый дебют неврологической картины некоторых форм ХГМЭ обусловлен вовлечением в патологический процесс стволовых отделов головного мозга и, как правило, связан с обострением воспалительного процесса.

Личный вклад соискателя

Морфологические исследования головного мозга, анализ и статистическая обработка полученных результатов проводились лично автором. Иммунофлюоресцентные исследования для выявления антигена ВПГ проводились в вирусно-бактериологической лаборатории городского клинического патологоанатомического бюро г. Минска (заведующая – канд. мед. наук Куличковская С.В.) и в лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии (заведующий – д-р мед. наук Еремин В.Ф.). Иммуногистохимические исследования проводились в иммуногистохимической лаборатории кафедры патологической анатомии БГМУ (канд. мед. наук Портянко А.С.). 27 аутопсий умерших с ХГМЭ проведено автором работы.

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертации доложены на конференции «Инфекционные болезни в современных условиях» (1997, Витебск), Республиканской научно-практической конференции, посвященной 75-летию БелНИИЭМ (1999, Минск), III научной конференции «Нейроинфекции» (1999, Белосток), IV республиканской научной конференции патологоанатомов Беларуси (2000, Минск), конференции «Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний» (2000, Санкт-Петербург), конференции украинского общества патологоанатомов (2002, Запорожье), II съезде российского общества патологоанатомов (2006, Москва), конференции, посвященной 85-летию БГМУ (2006), четырех заседаниях Минского городского общества патологоанатомов (октябрь 2002, ноябрь и март 2004, июнь 2005).

Опубликованность результатов диссертации

По результатам исследования опубликовано 4 статьи в научных журналах, 20 статей в научных сборниках, 7 тезисных сообщений в материалах научных конференций и съездов, что в сумме составляет 31 публикацию – 4,04 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, включающей обзор литературы, 4 главы с изложением материалов собственных исследований, заключения, списков использованных источников и собственных работ. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста и содержит 60 таблиц и 48 рисунков. Список использованных источников включает 178 наименования, из них 125 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследования

Материалом для настоящей работы послужил текущий и архивный аутопсийный материал, истории болезней и протоколы вскрытия 89 больных, которым был выставлен посмертный диагноз хронического герпетического менингоэнцефалита (ХГМЭ). Группа включала в себя 43 мужчины и 46 женщин в возрасте от 17 до 81 года (средний возраст – $50,88 \pm 4,25$ лет). Средняя длительность заболевания всех больных составила $30,3 \pm 8,76$ месяцев. У некоторых больных клинический дебют болезни носил острый характер и не превышал 1–2 недель, иногда заболевание протекало на протяжении многих лет. Диагноз ХГМЭ большинству из этих больных был выставлен после морфологического исследования. Только 20 больным из 89 (22,47%) диагноз хронического энцефалита был выставлен при жизни, в том числе 5 – без указания этиологического фактора.

В результате предварительного клинико-морфологического анализа было выделено несколько форм ХГМЭ, имеющие особенности клинического течения:

- 1) ХГМЭ, протекавший с преобладанием синдрома прогрессирующей деменции (37 наблюдений);
- 2) ХГМЭ с преобладанием очаговых неврологических нарушений (41 наблюдение);
- 3) ХГМЭ с острым клиническим дебютом (11 наблюдений).

В работе использовались следующие методы: клинический, гистологический, МФА, иммуногистохимический, статистический.

Морфологически исследовались следующие участки головного мозга: большие полушария – лобная, височные, теменные, затылочная области; подкорковые ядра и гиппокамп, ножки мозга, мост, продолговатый мозг, мозжечок, мозговые оболочки. Из этих отделов вырезались кусочки, которые фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина на изотоническом растворе. Через 3–4 недели кусочки заливались в парафин. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, тионином по Нисслию, для выявления коллагеновых волокон – пикофуксином по Ван-Гизону, МАГ, на миелин по Клувер–Баррера, импрегнировались золотом по Кахалу для выявления астроцитарного глиоза.

Диагноз хронического менингоэнцефалита (ХМЭ) ставился на основании признаков хронического воспалительного процесса в мягкой мозговой оболочке и веществе головного мозга: волокнистый и клеточный глиоз, выпадение нейронов, присутствие герпетических внутриядерных включений I и II типа, феномена «тутовой ягоды», склероз мягкой мозговой оболочки,

интрацеребральный периваскулярный склероз с облитерацией Вирхов–Робеновских пространств, пролиферация эндотелия сосудов, очаговая и диффузная круглоклеточная инфильтрация, демиелинизация проводящих пучков белого вещества, гемосидероз, наличие кист и кальцификатов, некрозов и кистозных образований пролиферация макроглии, фибробластов, астроцитов.

Этиологический диагноз ставился на основании внутриядерных включений I и II типа, наличия феноменов «тутовой ягоды» и «пустых ядер», которые создавали полиморфизм ядер нейронов клеток макроглии, микроглии, фибробластов и клеток эндотелия кровеносных сосудов.

При помощи программы «Bioscan NT» проводилось морфометрическое исследование ядерно-цитоплазматического соотношения в нейронах коры больших полушарий головного мозга при ХГМЭ и в контрольной группе. Определялось количество нейронов в III слое коры больших полушарий головного мозга в наблюдениях ХГМЭ с синдромом прогрессирующей деменции и в группе с преобладанием неврологических нарушений. Подсчет клеток проводился при увеличении 400 в 10 полях зрения.

Герпетическая природа заболевания во всех наблюдениях подтверждалась методом флюоресцирующих антител (МФА) и иммуногистохимическим исследованием для выявления антигенов ВПГ на гистологических препаратах головного мозга.

В качестве контроля окрашивались срезы головного мозга 10 умерших от атеросклероза головного мозга с развитием атеросклеротической деменции и 5 умерших, страдавших параноидной формой шизофрении. При микроскопическом исследовании контрольной группы признаков воспалительного процесса и внутриядерных включений в нервной ткани не обнаружено.

Статистическая обработка количественной информации проводилась при помощи описательной статистики, оценка достоверности различий сравниваемых величин – по критерию Стьюдента и критерию χ^2 . Обработка данных осуществлялась с использованием прикладных программ Biostatistics, версия 4,03, Statistica 6,0, адаптированная для медико-биологических исследований, и программы, специально написанной под задачи исследования.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХГМЭ С СИНДРОМОМ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ДЕМЕНЦИИ

Данная группа включала 37 наблюдений (таблица 1): 16 мужчин и 21 женщину. Средний возраст составил 59,41 лет: женщины – 58,29 лет (от 24 до 81 года), мужчины – 60,88 лет (от 25 до 77 лет).

Средняя продолжительность болезни составила около 5 лет. Продолжительность болезни высчитывалась, исходя из первого обращения к врачу с симптомами заболевания. Вероятно, имел место начальный период бессимптомного прогрессирования болезни, так как клинически и на аутопсии наблюдалась выраженная атрофия головного мозга и снижение его массы до 1278,44 г у мужчин и до 1184,95 г у женщин. Атрофия мозга сопровождалась истончением извилин (в среднем у 86,49% больных) и заместительной наружно-внутренней гидроцефалией (51,35%). При аутопсии избирательной атрофии каких-либо долей больших полушарий, что характерно для болезни Альцгеймера или Пика, ни в одном из наблюдений этой группы не отмечено. Атрофический процесс носил диффузный характер. Извилины были истончены, а борозды – широкими и глубокими. Видимых невооруженным глазом некрозов не наблюдалось.

Анализ морфологических изменений головного мозга в группе наблюдений ХГМЭ с дементным синдромом показал, что изменения имеются во всех отделах головного мозга, однако наиболее тяжело при этом страдает кора различных долей больших полушарий. Значительное выпадение нервных клеток коры сопровождается появлением в сохранившихся клетках герпетических внутриядерных включений различного типа, что проявляется полиморфизмом пораженных клеток. При этом значительно преобладают включения II типа и феномен «тутовой ягоды». Ядерно-цитоплазматическое соотношение в нейронах коры больших полушарий головного мозга при ВГВ I типа составляло $0,718 \pm 0,04$ (в контрольной группе – $0,546 \pm 0,02$) ($p=0,01$), при включениях II типа это соотношение равнялось $0,886 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). В коре выявляются периваскулярные круглоклеточные инфильтраты и пролиферация астроцитов. Отсутствие радиальных и тангенциальных миелиновых волокон так же свидетельствует о длительности заболевания.

Периваскулярные круглоклеточные инфильтраты чаще обнаруживаются в стволовых отделах, что в определенной степени подчеркивает нисходящий характер патологического процесса. Очажки склероза вещества головного мозга в этой группе наблюдений встречаются редко и обнаруживаются только при микроскопическом исследовании.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХГМЭ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ОЧАГОВЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Данная группа включала 41 наблюдение: 20 мужчин и 21 женщину. Средний возраст составил $46,07 \pm 2,44$ года: женщины – $46,1 \pm 3,58$ лет, мужчины – $44,0 \pm 3,38$ года.

Средняя продолжительность болезни составила 16,93 месяцев. У женщин этот показатель почти в 5 раз больше, чем у мужчин. Наблюдалось довольно

быстрое прогрессирование болезни, которое приводило к летальному исходу примерно через год после появления симптоматики. Средний возраст больных этой группы составил $46,07 \pm 2,44$ года, что меньше, чем в первой группе ($60,03 \pm 13,15$ лет). Атрофический процесс головного мозга не так выражен, как в группе ХГМЭ с дементным синдромом. Масса мозга была равна в среднем $1377,5$ г у мужчин и 1267 г у женщин. Заметное истончение извилин больших полушарий отмечено в $68,3\%$ наблюдений, в то время как признаки заместительной гидроцефалии обнаружены в 10 случаях, что составило $24,39\%$ наблюдений этой группы.

Анализ историй болезни с учетом данных морфологического исследования позволил выделить 4 клинических синдрома (подгрупп) заболевания:

- 1) энцефаломиелит (18 наблюдений);
- 2) эпилептиформный синдром (5 наблюдений);
- 3) псевдоинсультный синдром (11 наблюдений);
- 4) стволовой синдром (7 наблюдений).

Энцефаломиелитический синдром характеризовался вовлечением в патологический процесс как головного, так и спинного мозга. При микроскопическом исследовании выявлялся хронический воспалительный процесс с признаками обострения в виде небольших очажков некроза.

У больных с **эпилептиформным** синдромом наблюдались судорожные припадки. В этой подгруппе ХГМЭ выявлялись не только диффузные признаки хронического воспалительного процесса, но и четкие очаговые морфологические изменения в виде волокнисто-клеточного глиоза, которые с большой долей вероятности можно рассматривать как эпилептогенные очаги.

При **псевдоинсультной форме** клинически отмечалось острое начало заболевания с шума в голове, головокружения, общей скованности, моторной афазии (женщины 55 и 72 лет), односторонней слабости и гемиплегии у 7-ми больных. В то же время изучение анамнеза позволило установить, что острому началу у пяти больных предшествовало снижение памяти, тревожно-депрессивный синдром, затруднения при движении. Хронический воспалительный процесс в этой подгруппе ХГМЭ сопровождался выраженным отеком-набуханием головного мозга с множественными мелкими кровоизлияниями в различных отделах головного мозга.

Длительность болезни в наблюдениях со **стволовым синдромом** не превышала 2 лет. Заболевание начиналось с головных болей, головокружения, у одного больного (мужчина 49 лет) – с кратковременной потери сознания. Постепенно нарастали признаки поражения стволовых отделов головного мозга: поперхивание при глотании, нарушения глотания, смазанность речи. Состояние больных прогрессивно ухудшалось: нарастала слабость в конечностях, адинамичность, нарушения сознания. У двух больных указанные

изменения сопровождались повышением температуры тела до 39°C. Микроскопически выявлялся воспалительный процесс в больших полушариях головного мозга и тяжелые изменения стволовых отделов в виде очагов некроза, что определяло течение клинической картины и достаточно быстрое наступление летального исхода.

Вся группа наблюдений ХГМЭ с очаговыми неврологическими расстройствами характеризовалась склерозом мягкой мозговой оболочки, часто сопровождающимся круглоклеточной инфильтрацией ее листков (в 73,2% наблюдений), периваскулярной круглоклеточной инфильтрацией всех отделов головного мозга, чаще обнаруживаемой в белом веществе и в области ствола. В наблюдениях этой группы также обнаруживались признаки волокнисто-клеточного глиоза, кальцификаты, кисты. Особенностью этих наблюдений явилось более частое наличие признаков обострения воспалительного процесса в виде очаговых некрозов и свежих кровоизлияний в веществе головного мозга, неравномерной демиелинизации белого вещества ($p=0,0328$ по критерию χ^2 для стволовых отделов). Выраженность и локализация морфологических изменений обуславливала гетерогенность клинической картины наблюдений этой группы.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХГМЭ С ОСТРЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ДЕБЮТОМ

Данная группа включала 11 наблюдений, особенностью которых было внезапное, бурное нарастание клинических симптомов на фоне кажущегося здоровья (7 мужчин в возрасте 20–52 лет и 4 женщины от 30 до 76 лет). Средний возраст составил 39,4 лет: женщины – 46,3 лет, мужчины – 35,4 лет.

Микроскопическое исследование в наблюдениях ХГМЭ с острым клиническим дебютом позволило выявить признаки хронического воспаления в мозговых оболочках и в различных отделах головного мозга. Лимфо-плазмоцитарные инфильтраты в мягкой мозговой оболочке (72,73%), в коре (63,64%), подкорковых ядрах (85,7%) в стволовых отделах найдены во всех наблюдениях и располагались не только периваскулярно, но и субэпендимально в зоне 4-го желудочка. Периваскулярная круглоклеточная инфильтрация сочеталась с диффузными и очаговыми выпадениями нейронов коры и подкорковых ядер, признаками волокнисто-клеточного глиоза. Реже встречались кальцификаты и гемосидерофаги. Очевидно, хронический воспалительный процесс определенное время протекал бессимптомно и клинически проявился острым дебютом, когда сумма патологических изменений превысила порог компенсаторных возможностей организма, в процесс были вовлечены жизненно важные структуры головного мозга.

СОПОСТАВЛЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ХГМЭ

Морфологическое исследование головного мозга при ХГМЭ с использованием МФА и ПЦР позволило определить морфологические маркеры герпетической инфекции, заключающиеся в появлении внутриядерных герпетических включений I и II типа, феномена «тутовой ягоды» в нейронах, клетках макро и микроглии, эндотелии кровеносных сосудов (2а, 10а, 14а). Такая трансформация обуславливала наличие важного морфологического признака герпетической инфекции в виде полиморфизма ядер измененных клеток (16а), видимого при микроскопическом исследовании гистологических препаратов.

Анализ результатов морфологического исследования наблюдений собственного материала ХГМЭ позволил выделить комплекс изменений: склероз мягкой мозговой оболочки, интрацеребральный периваскулярный склероз с облитерацией Вирхов–Робеновских пространств, очаговая и диффузная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация оболочек и вещества головного мозга; уменьшение количества нейронов коры и подкорковых ядер; пролиферация фибробластов и эндотелия кровеносных сосудов, клеток микро- и макроглии, клеточный и волокнистый глиоз; наличие гемосидероза, кальцификатов, кистозных образований.

Сопоставление продолжительности болезни и среднего возраста в трех основных группах ХГМЭ выявило следующие различия (таблица 1).

Таблица 1 – Возраст и продолжительность болезни, масса головного мозга при ХГМЭ

Форма ХГМЭ	Средний возраст больных (годы)	Длительность болезни (мес.)	Средняя масса головного мозга (г)
1. С синдромом прогрессирующей деменции (N=37)	59,41±2,37	60,03±13,15	1225,38±21,56
2. С очаговыми неврологическими нарушениями (N=41)	46,07±2,44	16,93±5,3	1320±20,05
3. С острым дебютом болезни (N=11)	39,4±4,7	6,55±1,5 (дни)	1352±46,01

Как и следовало ожидать, средний возраст больных с синдромом прогрессирующей деменции достоверно был выше ($p < 0,001$ по критерию Стьюдента), чем в остальных двух группах, что соответствовало более длительному течению болезни. Соответственно и атрофические изменения головного мозга в первой группе были более значительными. Средняя продолжительность болезни с острым клиническим дебютом составила всего 6,55 дней, а средний возраст больных – 39,4 лет.

Наши исследования показали, что обязательным морфологическим признаком ХГМЭ является трансформация ядер нейронов, глиальных и эндотелиальных клеток головного мозга, что позволяло определить этиологию воспалительного процесса. Такая трансформация представлена внутриядерными герпетическими включениями I и II типа, феноменом «тутовой ягоды». Трансформация ядер клеток нервной ткани сопровождалась увеличением их размеров и, соответственно, ядерно-цитоплазматического соотношения до $0,718 \pm 0,04$ при включениях I типа ($p=0,01$) и $0,886 \pm 0,06$ ($p<0,001$) при включениях II типа. Локализация герпетических включений в различных отделах головного мозга и частота их выявления различались в зависимости от клинического течения болезни (таблица 2).

Таблица 2 – Частота внутриядерных герпетических включений в нейронах головного мозга при ХГМЭ в %

Форма ХГМЭ	Кора больших полушарий	Гиппокамп	Подкорковые ядра	Стволовые ядра	Мозжечок
1. С синдромом прогрессирующей деменции (N=37)	$\frac{100}{64,86^*}$	$\frac{90,81}{27,27}$	$\frac{82,15}{32,14}$	$\frac{73,53}{32,35}$	$\frac{87,88}{45,45}$
2. С очаговыми неврологическими нарушениями (N=41)	$\frac{97,56}{53,66}$	—**	$\frac{35,71}{14,29}$	$\frac{65,00}{17,50}$	$\frac{67,86}{25,00}$
3. С острым дебютом болезни (N=11)	$\frac{100}{72,73}$	—	$\frac{57,14}{0}$	—	$\frac{—}{66,67}$

Примечание – * в знаменателе приведена частота встречаемости феномена «тутовой ягоды»; ** признак не оценивался.

Внутриядерные герпетические включения чаще всего обнаруживались в нейронах коры больших полушарий (97,56–100%), в этих же отделах достоверно чаще встречался феномен «тутовой ягоды». В группе ХГМЭ с синдромом прогрессирующей деменции частота ВГВ в нейронах коры больших полушарий головного мозга была достоверно выше, чем в нейронах стволовых ядер ($p=0,0028$, Yates corrected χ^2), подкорковых ядер ($p=0,0274$) и мозжечка ($p=0,0446$). Такая же картина наблюдалась и при ХГМЭ с преобладанием очаговых неврологических нарушений: частота ВГВ в нейронах коры больших полушарий была достоверно выше, чем в ядрах подкорки, ствола и мозжечке ($p<0,0001$, $p=0,0005$, $p=0,002$ соответственно). При этом в группе с дементным синдромом заметно преобладал II тип внутриядерных включений ($p<0,0001$), а в группе с острым дебютом I тип в клетках стволовых отделов. В этой группе наряду с включениями I типа часто встречался феномен «тутовой ягоды», что в определенной степени

свидетельствовало о продолжительном течении болезни. Преобладание II типа герпетических включений в нейронах коры в наблюдениях с синдромом прогрессирующей деменции затрудняло определение послойного строения, так как клетки различных слоев становились сходными друг с другом.

Появление внутриядерных герпетических включений имело место не только в нейронах, но и в клетках макро- и микроглии, в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов.

Вторым морфологическим признаком ХГМЭ являлась очаговая и диффузная круглоклеточная инфильтрация оболочек и вещества головного мозга (70–87,5%). Чаще всего инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками в веществе головного мозга локализовалась периваскулярно в виде небольших клеточных очагов или в виде периваскулярных муфт, что зависело от длительности и/или обострения болезни.

Локализация указанных инфильтратов в различных отделах головного мозга представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Локализация периваскулярных круглоклеточных инфильтратов в наблюдениях ХГМЭ в %

Формы ХГМЭ	Кора больших полушарий	Белое вещество	Гиппокамп	Подкорк. ядра	Стволовые отделы	Мозжечок
1. С синдромом прогрессирующей деменции (n=37)	70,27%	71,43%	70,00%	75,00%	85,29%	72,73%
2. С очаговыми неврологическими нарушениями (n=41)	73,17%	82,93%	50,00%	74,07%	87,50%	62,96%
3. С острым дебютом болезни (n=11)	60,00%	62,50%	–	83,33%	100,00%	–

Инфильтраты при ХГМЭ были представлены, главным образом, лимфоцитами, иногда с примесью плазматических клеток. Среди этих клеток могли располагаться единичные гемосидерофаги. Чаще всего круглоклеточная инфильтрация обнаруживалась в стволовых отделах головного мозга и в области подкорковых ядер, реже – в белом веществе (кора больших полушарий – ствол: при синдроме прогрессирующей деменции – $p=0,218$; при очаговых неврологических нарушениях – $p=0,18$; различия статистически не достоверны в обоих случаях). В группе с дементным синдромом круглоклеточная инфильтрация, как правило, была скудной и принимала вид

периваскулярных муфт только в случаях обострения болезни. Во всех наблюдениях группы с острым дебютом болезни круглоклеточная инфильтрация была более выражена в стволовых отделах головного мозга (100%), что очевидно и объясняло острое начало болезни.

Уменьшение количества нервных клеток было третьим морфологическим признаком ХГМЭ. Частота этого признака в различных группах болезни представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Частота выпадения нейронов в различных отделах головного мозга при ХГМЭ в %

Форма ХГМЭ	Кора больших полушарий	Гиппокамп	Подкорковые ядра	Стволовые ядра	Мозжечок
1. С синдромом прогрессирующей деменции (N=37)	100,00	100,00	53,57	67,65	87,88
2. С очаговыми неврологическими нарушениями (N=41)	100,00	66,67	28,57	62,50	78,73
3. С острым дебютом болезни (N=11)	81,82	–	28,57	50,00	–

Наиболее часто этот морфологический признак обнаруживался в коре больших полушарий и был представлен очаговыми и диффузными выпадениями нейронов, вследствие чего радиарная исчерченность коры не определялась. В группе с синдромом прогрессирующей деменции выпадения нейронов носили преимущественно диффузный характер, что объясняло основной клинический симптом у больных этой группы – деменцию. Частота выпадения нейронов в коре больших полушарий при всех формах ХГМЭ, достоверно выше, чем в других отделах мозга – в подкорковых ядрах (синдром прогрессирующей деменции: $p=0,00017$, с очаговыми неврологическими нарушениями: $p<0,0001$) и стволовых ядрах (ХГМЭ с синдромом прогрессирующей деменции: $p=0,0006$, ХГМЭ с очаговыми неврологическими нарушениями: $p<0,0001$), за исключением гиппокампа при ХГМЭ с синдромом деменции, где выпадение нейронов наблюдалось так же часто, как и в коре больших полушарий головного мозга.

О хроническом течении изучаемой болезни свидетельствует волокнисто-клеточный глиоз, частота которого при ХГМЭ представлена в таблице 5.

Признаки волокнисто-клеточного глиоза чаще обнаруживались в группе с синдромом прогрессирующей деменции. При сопоставлении частоты встречаемости волокнисто-клеточного глиоза между группами ХГМЭ с синдромом прогрессирующей деменции и ХГМЭ с очаговыми

неврологическими нарушениями статистически достоверного различия не отмечено в коре больших полушарий, белом веществе и гиппокампе. Волокнисто-клеточный глиоз достоверно чаще отмечался при ХГМЭ с синдромом прогрессирующей деменции в подкорковых ядрах ($p=0,03$), в стволовых отделах ($p=0,0029$), в мозжечке ($p=0,0019$). Этот признак достоверно чаще наблюдался в этих группах по сравнению с ХГМЭ с острым дебютом болезни ($p < 0,001$). В коре больших полушарий отмечался преимущественно волокнистый глиоз поверхностных отделов молекулярного слоя, в белом веществе – очаговый или диффузный клеточный глиоз. В группе с очаговыми неврологическими нарушениями признаки волокнисто-клеточного глиоза обнаруживались в наблюдениях с эпилептиформным течением болезни.

Таблица 5 – Частота волокнисто-клеточного глиоза в различных отделах головного мозга при ХГМЭ (в %)

Форма ХГМЭ	Кора больших полушарий	Гиппокамп	Белое вещество	Подкорковые ядра	Стволовые отделы	Мозжечок
1. С синдромом деменции (n=37)	81,08	73,73	78,78	71,43	64,71	66,67
2. С очаговыми неврологическими нарушениями (n=41)	65,85	66,67	63,41	42,86	27,50	42,86
3. С острым дебютом болезни (n=11)	45,45	–	45,45	14,29	30,00	–

Важным дополнительным признаком хронического течения заболевания являлся склероз мягкой мозговой оболочки и периваскулярный склероз в различных отделах головного мозга (таблица 6).

Таблица 6 – Частота локализации склеротических изменений головного мозга при ХГМЭ в %

Форма ХГМЭ	С синдромом деменции (n=37)	С очаговыми неврологическими нарушениями (n=41)	С острым дебютом болезни (n=11)
Мягкая мозговая оболочка	83,78	82,93	54,55
Кора больших полушарий	29,73	21,95	36,36
Гиппокамп	27,27	11,11	–
Белое вещество	29,73	36,59	54,55
Подкорковые ядра	39,29	46,43	57,14
Стволовые ядра	26,47	32,50	40,00
Мозжечок	9,09	17,86	–

Склероз мягкой мозговой оболочки с одинаковой частотой отмечался в наблюдениях первой и второй групп (82,93–83,78%), наблюдаемые различия не были статистически достоверными ($p=0,84$); в ряде наблюдений он сопровождался очаговой облитерацией субарахноидального пространства. Склероз мягкой мозговой оболочки достоверно реже встречался при остром дебюте заболевания ($p<0,02$ при сопоставлении с первой и второй группами заболевания). В участках склероза отмечалась очаговая пролиферация фибробластов, в ядрах которых выявлялись герпетические включения преимущественно II типа, местами скудная лимфоцитарная инфильтрация. В коре и других отделах головного мозга наблюдений дементной группы склеротические изменения отмечены в 1/3 случаев, и в одном наблюдении обнаружен крупный очаг склероза в белом веществе гиппокампа, очевидно как следствие перенесенного некроза.

В группе с неврологическими нарушениями склеротические изменения головного мозга обнаруживались чаще, чем в группе с деменцией, хотя различие не было статистически достоверным. Они преимущественно локализовались в области белого вещества (36,59%), подкорковых (46,4%) и стволовых отделах (32,4%) головного мозга. Склероз носил периваскулярный характер и часто сопровождался облитерацией вирхов-робеновских пространств. Представляет интерес тот факт, что склеротические изменения вещества головного мозга так же часто отмечались в наблюдениях третьей группы, и также сопровождалась облитерацией вирхов-робеновских пространств. Этот морфологический признак, несмотря на острое начало болезни, свидетельствовал в пользу ее хронического течения.

Летальный исход в большинстве наблюдений ХГМЭ наступал вследствие активной репродукции ВПГ, которая клинико-морфологически проявлялась генерализацией герпетической инфекции или обострением воспалительного процесса в веществе головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Морфологическая картина ХГМЭ характеризуется сочетанием различных гистологических изменений головного мозга: очаговой (периваскулярной) и диффузной круглоклеточной инфильтрацией нервной ткани и мягкой мозговой оболочки, периваскулярным и очаговым склерозом, волокнисто-клеточным глиозом, уменьшением количества (выпадением) нервных клеток, внутриядерными герпетическими включениями в нейронах, клетках макроглии и эндотелии кровеносных сосудов. Преимущественная локализация указанных признаков в различных отделах головного мозга и их

выраженность обуславливают развитие клинических форм заболевания: синдрома прогрессирующей деменции, синдрома с преобладанием неврологических нарушений, в ряде случаев обуславливает острый клинический дебют заболевания [2, 11, 15, 16, 23, 25].

2. Важным диагностическим маркером ХГМЭ являются внутриядерные герпетические включения I и II типов, «феномен тутовой ягоды» и «пустых ядер». Такая трансформация ядер клеток нервной ткани сопровождается увеличением их размеров и, соответственно, ядерно-цитоплазматического соотношения до $0,718 \pm 0,04$ при включениях I типа ($p=0,01$) и $0,886 \pm 0,06$ ($p < 0,001$) при включениях II типа. Появление герпетических включений в клетках головного мозга обуславливает основной морфологический признак герпетической инфекции – полиморфизм ядер клеток нервной ткани, имеющий большое значение в морфологической диагностике болезни [2, 3, 4, 16, 21].

3. В морфологической картине ХГМЭ, протекающего с синдромом прогрессирующей деменции, преобладает заметное уменьшение количества нейронов коры больших полушарий, число которых в III слое 10-го поля в среднем не превышает 11 клеток (норма около 65 нейронов, $p < 0,0001$ по Yates corrected критерию χ^2). Этот морфологический признак объясняет ведущий клинический симптом данной формы заболевания – деменцию. [2, 12, 16, 21, 23].

4. ХГМЭ с очаговой неврологической симптоматикой характеризуется выраженными признаками хронического воспалительного процесса: склероз и круглоклеточная инфильтрация мягкой мозговой оболочки, внутримозговые массивные периваскулярные круглоклеточные инфильтраты, волокнисто-клеточный глиоз, очаговые некрозы в различных отделах головного мозга. В коре также отмечается уменьшение количества нейронов до 47 (норма 65 нейронов, $p=0,015$). Локализация и выраженность морфологических изменений определяет полиморфизм клинических проявлений и течения заболевания [2, 8, 14, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 30, 31].

5. Острый дебют клинической картины встречается в 12,4% случаев ХГМЭ и протекает на фоне хронического воспалительного процесса, как в мозговых оболочках, так и в нервной ткани. Клинически острое начало болезни обусловлено вовлечением в патологический процесс жизненно важных стволовых отделов головного мозга [9, 16, 21].

6. Сопоставление морфологических изменений в клинко-анатомических группах ХГМЭ показало, что при этом заболевании определяются основные признаки хронического воспалительного процесса (круглоклеточные инфильтраты в мягкой мозговой оболочке, внутримозговые периваскулярные инфильтраты, гибель нейронов коры и ядерных групп головного мозга, волокнисто-клеточный глиоз). Обязательным морфологическим признаком является наличие внутриядерных герпетических включений в нейронах,

клетках макроглии и эндотелии кровеносных сосудов. Различие заключается в выраженности того или иного морфологического признака и в преимущественной локализации патологического процесса в различных отделах ЦНС. Стадия обострения ХГМЭ характеризуется появлением некрозов нервной ткани различных размеров и локализации в $7,7 \pm 4,4\%$ наблюдений заболевания, выраженным отеком – набуханием и свежими периваскулярными кровоизлияниями ($35,12 \pm 11,1\%$) [1, 7, 20].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Выявленные качественные морфологические признаки дают возможность достоверно диагностировать ХГМЭ не только в аутопсийном, но и в биопсийном материале, что позволит проводить своевременную и рациональную терапию заболевания.

Морфологическая разработка различных клинических вариантов поможет правильной формулировке не только патологоанатомического, но и заключительного клинического диагноза.

Результаты исследования внедрены в работу УЗ Городское клиническое патологоанатомическое бюро г. Минска, и могут использоваться в практической и научно-исследовательской работе патологоанатомами, неврологами, инфекционистами, а также в учебном процессе на кафедрах патанатомии, неврологии и нейрохирургии, инфекционных болезней высших медицинских учебных заведений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах

1. Генерализованная герпетическая инфекция с преимущественным поражением внутренних органов / М.В. Фридман, Л.Г. Кулаженко, М.К. Недзведь, Г.Е. Петрович // Медицинские новости. – 1999. – № 5. – С. 46–47.
2. Петрович, Г.Е. Клинико-морфологическая характеристика хронических герпетических менингоэнцефалитов / Г.Е. Петрович // Медицинские новости. – 2001. – № 9. – С. 55–57.
3. Морфологические варианты герпетических поражений ЦНС у взрослых / М.К. Недзведь, М.В. Фридман, Т.М. Недзведь, Г.Е. Петрович // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 60–61.
4. Морфогенез и молекулярные механизмы трансформации ядер клеток при хроническом герпетическом энцефалите (ХГЭ) и мультиформных глиобластомах (МГ), ассоциированных с вирусом простого герпеса (ВПГ) / М.Е. Хмара, М.К. Недзведь, С.В. Шелег, И.В. Куличковская, Г.Е. Петрович // Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. – 2002. – Т. 6. – № 1. – С. 107.

Статьи в сборниках научных работ

5. Хмара, М.Е. Субклиническое развитие хронической герпетической инфекции ЦНС / М.Е. Хмара, М.К. Недзведь, Г.Е. Петрович // Сборник научных трудов «Инфекционные болезни в современных условиях». – Витебск, 1997. – С. 142–143.
6. Недзведь, М.К. Морфологические признаки хронических форм герпетических менингоэнцефалитов у взрослых / М.К. Недзведь, Г.Е. Петрович // Сборник «Современные проблемы инфекционной патологии человека (эпидемиология, клиника, микробиология, вирусология и иммунопатология), Сб. науч. трудов Белорус. НИИ эпидемиологии и микробиологии. – Минск, 1998. – С. 291–292.
7. Недзведь, М.К. Современные представления о морфогенезе герпетической инфекции / М.К. Недзведь, М.В. Фридман, А.М. Недзведь, Г.Е. Петрович, И.В. Куличковская // Сборник «Инфекция и иммунитет» Материалы республиканской научно-практической конференции, посвященной 75-летию БелНИИЭМ / БелНИИЭМ. – Минск, 1999. – С. 309–313.
8. Недзведь, М.К. Хронические герпетические энцефалиты с инсулоподобным дебютом (анатомо-клинический анализ двух наблюдений) / М.К. Недзведь, И.И. Протас, Г.Е. Петрович, Э.К. Сидорович // Сборник научных трудов «Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии» / НИИ

неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, под ред. А.Ф. Смяновича и И.П. Антонова. – Минск, 1999. – С. 78–82.

9. Недзведь, М.К. Клинико-морфологические особенности хронических герпетических менингоэнцефалитов (ХГМЭ) с острым дебютом болезни / М.К. Недзведь, Г.К. Недзведь, Г.Е. Петрович, И.И. Протас // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. Юбилейная научная конференция с международным участием 14–16 июня 2000 г. – СПб., 2000. – С. 565–566.

10. Петрович, Г.Е. Клинико-морфологические формы хронических герпетических менингоэнцефалитов / Г.Е. Петрович, И.И. Протас // Материалы IV Республиканской научной конференции патологоанатомов Беларуси «Патоморфология опухолей и инфекционных заболеваний человека», под ред. М.К. Недзведя, Г.И. Кравцовой, Ю.И. Рогова. – Минск, 2000. – С. 79–80.

11. Петрович, Г.Е. Морфологические особенности рецидивирующих форм хронических герпетических менингоэнцефалитов / Г.Е. Петрович // Материалы IV Республиканской научной конференции патологоанатомов Беларуси «Патоморфология опухолей и инфекционных заболеваний человека», под ред. М.К. Недзведя, Г.И. Кравцовой, Ю.И. Рогова. – Минск, 2000. – С. 77.

12. Петрович, Г.Е. Морфологическая характеристика хронических форм герпетических энцефалитов, протекающих с дементным синдромом / Г.Е. Петрович // Материалы IV Республиканской научной конференции патологоанатомов Беларуси «Патоморфология опухолей и инфекционных заболеваний человека», под ред. М.К. Недзведя, Г.И. Кравцовой, Ю.И. Рогова. – Минск, 2000. – С. 78–79.

13. Протас, И.И. Клинико-патогенетические аспекты хронических герпетических энцефалитов / И.И. Протас, М.К. Недзведь, М.Е. Хмара, Г.Е. Петрович // Неврология–Иммунология. 10 конференция «Нейроиммунология». СПб., 2001. – С. 226–228.

14. Недзведь, М.К. Морфологические особенности демиелинизации при хронических герпетических менингоэнцефалитах / М.К. Недзведь, Г.К. Недзведь, Т.М. Недзведь, Г.Е. Петрович, И.В. Куличковская // Материалы XI всероссийской конференции «Нейроиммунология». – СПб., 2002. – С. 193–195.

15. Протас, И.И. Клинико-патологические аспекты герпетической инфекции ЦНС / И.И. Протас, М.Е. Хмара, М.К. Недзведь, С.А. Дракина, Г.Е. Петрович // Нейроиммунология. – СПб., 2003. – Т. 1. – № 2. – С. 123–124.

16. Недзведь, М.К. Морфологическая диагностика хронических форм герпетического менингоэнцефалита / М.К. Недзведь, Г.Е. Петрович, Т.М. Недзведь // Достижения медицинской науки Беларуси. – Минск, 2004. – Вып. 9. – С. 97.

17. Недзведь, М.К. Сочетание рассеянного склероза с герпетическим менингоэнцефалитом / М.К. Недзведь, Т.М. Недзведь, Г.К. Недзведь, Г.Е. Петрович, М.В. Дмитриева // Материалы XIII всероссийской конференции «Нейроиммунология». – СПб., 2004. – С. 76.

18. Недзведь, М.К. Морфологическая диагностика герпетических поражений ЦНС у взрослых / М.К. Недзведь, Г.Е. Петрович, Т.М. Недзведь // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии. – Минск, 2005. – Вып. 7. – С. 95–102.

19. Петрович, Г.Е. Клинико-морфологические особенности стволовых форм герпетического менингоэнцефалита (ХГМЭ) / Г.Е. Петрович, М.К. Недзведь, Г.К. Недзведь, Т.М. Недзведь // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием к 100-летию А.Г. Панова «Современное состояние проблемы нейроинфекций», XIV Всероссийской конференции «Нейроиммунология» и научно-практической конференции неврологов 19–22 мая 2005 г. «Нейроиммунология». СПб., 2005. – Т. III. – № 2. – С. 59–60.

20. Недзведь, Т.М. Морфологическая характеристика псевдотуморозных форм хронического герпетического менингоэнцефалита / Т.М. Недзведь, М.К. Недзведь, М.А. Васюкевич, Г.Е. Петрович // Труды II съезда Российского общества патологоанатомов. – М.: МДВ, 2006. – Т. 1. – С. 297–299.

21. Петрович, Г.Е. Герпетические включения в нейронах головного мозга при хроническом герпетическом менингоэнцефалите / Г.Е. Петрович // Материалы I съезда патологоанатомов РБ «Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое здравоохранение» / Гос. учр. «Респ. учебно-метод. центр физвоспитания населения». – Минск, 2006. – С. 126–127.

22. Петрович, Г.Е. Морфологические изменения головного мозга при хроническом герпетическом менингоэнцефалите с неврологическими проявлениями / Г.Е. Петрович, И.И. Протас, М.К. Недзведь // Материалы I съезда патологоанатомов РБ «Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое здравоохранение» / Гос. учр. «Респ. учебно-метод. центр физвоспитания населения». – Минск, 2006. – С. 125–126.

23. Петрович, Г.Е. Морфологические изменения гиппокампа при хронических герпетических менингоэнцефалитах / Г.Е. Петрович, М.К. Недзведь, Т.М. Недзведь // Сборник научных трудов «Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии»; под ред. С.А. Лихачева. – Минск, 2007. – С. 137–143.

24. Недзведь, М.К. Изменения коры головного мозга в поле 10 при хроническом герпетическом менингоэнцефалите / М.К. Недзведь,

Г.Е. Петрович // Актуальные проблемы психиатрии и неврологии: материалы Всероссийской Юбилейной науч.-практ. конференции, Санкт-Петербург, 18–19 октября 2007 г. / Главное Военно-мед. управл. МО РФ, Военно-мед. академия им. С.М. Кирова / под ред. И.Д. Столярова. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 165–166.

Тезисы докладов

25. Недзьведь, М.К. Клинико-морфологические формы герпетической инфекции у человека / М.К. Недзьведь, С.А. Гузов, М.В. Фридман, Г.Е. Петрович, И.И. Протас, Э.И. Парховченко, Н.В. Корнев // Тезисы 2-го съезда Международного Союза Ассоциаций Патологоанатомов. – Москва, 1999. – С. 214.

26. Недзьведь, М.К. Значение герпетической инфекции в развитии вторичного иммунодефицита при смешанных вирусно-бактериальных и вирусно-грибковых заболеваниях / М.К. Недзьведь, М.В. Фридман, Г.Е. Петрович // Тезисы 2-го съезда Международного Союза Ассоциаций Патологоанатомов. – Москва, 1999. – С. 213.

27. Petrovitch, G.E. Clinico-pathological peculiarities of herpetic encephalitis in adults / G.E. Petrovitch, M.K. Nedzvedz, I.I. Protas // Abstracts of the III scientific conference “Neuroinfections”. – Bialystok, 1999. – P. 12.

28. Nedzvedz, M.K., Morphological Differences of acute (AHME) and chronic Herpetic Meningoencephalitis (CHME) in adults / M.K. Nedzvedz, G.E. Petrovitch, G.K. Nedzvedz, T.M. Nedzvedz, M.E. Khmara // Europ. J. Neurology. – 2002. – V. 10. – Suppl. 1. – P. 110.

29. Nedzvedz, M.K. Some forms of dementia of herpetic origin / M.K. Nedzvedz, G.E. Petrovitch, G.K. Nedzvedz, I.I. Protas, T.M. Nedzvedz, M.E. Khmara // Europ. J. Neurology. – 2002. – V. 10. – Suppl. 1. – P. 156.

30. Nedzvedz, M.K. Clinico-morphological peculiarities of chronic herpetic meningoencephalitis (CHME) with pseudosrtoke form in adults / M.K. Nedzvedz, G.E. Petrovitch, G.K. Nedzvedz, E.K. Sidorovich, N.M. Nedzvedz // Europ. J. Neurology. – 2005. – V. 12. – Suppl. 2. – P. 83.

31. Nedzvedz, M.K. Clinico-morphological signs of pseudotumor forms of chronic herpetic meningoencephalitis (CHME) in adults / M.K. Nedzvedz, G.E. Petrovitch, T.M. Nedzvedz // EFNS European Journal of Neurology. – 2007. – V. 14. – Suppl. 1. – P. 115–116.

32. Недзьведь, М.К. Морфологические изменения стволовых отделов головного мозга при хронических герпетических менингоэнцефалитах / М.К. Недзьведь, Г.Е. Петрович // Стендовый доклад на научной сессии БГМУ. – Минск, 30.01.2008.

РЭЗІЮМЭ

Пятровіч Галіна Яўгенаўна

Марфалагічная характарыстыка хранічных герпетычных менінгаэнцэфалітаў у дарослых

Ключавыя словы: хранічны герпетычны менінгаэнцэфаліт, круглакетачныя інфільтраты, склярроз і гліёз нервовай тканкі, герпетычныя ўнутрыядзерныя ўключэнні, сіндром прагрэсіруючай дэменцыі.

Аб’ект даследавання: гісторыі захворвання і пратаколы анатаміравання 89 хворых, якім быў выстаўлен пасмяротны дыягназ хранічнага герпетычнага менінгаэнцэфаліту (ХГМЭ).

Мэта даследавання: вызначыць характар і распаўсюджанасць марфалагічных змяненняў галаўнога мозга пры ХГМЭ ў дарослых і правесці клініка-марфалагічныя параўнанні.

Метады даследавання: клінічны, гісталагічны, імунагістахімічны, статыстычны метады, МФА.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню дадзена поўнае апісанне марфалагічнай карціны ХГМЭ, якая характарызуецца спалучэннем розных гісталагічных змяненняў галаўнога мозга: ачаговай і дыфузнай круглакетачнай інфільтрацыяй нервовай тканкі і мяккай мазгавой абалонкі, склярозам і валакніста-кетачным гліёзам, памяншэннем колькасці нервоных клетак, унутрыядзернымі герпетычнымі ўключэннямі ў нейронах, клетках макрагліі і эндатэліі крываносных сасудаў. Пераважная лакалізацыя паказаных прымет і іх выяўленнасць абумоўліваюць развіццё вызначаных клінічных груп захворвання: сіндрому прагрэсіруючай дэменцыі, сіндрому з перавагай неўралагічных парушэнняў, у некаторых выпадках абумоўліваюць востры клінічны пачатак захворвання. Паказана, што важным дыягнастычным маркерам ХГМЭ з’яўляюцца ўнутрыядзерныя герпетычныя ўключэнні I і II тыпаў, «феномен тутавай ягады» і «пустых ядзер», што абумоўлівае важную марфалагічную прымету герпетычнай інфекцыі – палімарфізм ядзер клетак нервовай тканкі. Праведзена параўнанне марфалагічных змяненняў вылучаных клініка-анатамічных груп ХГМЭ.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Выяўленыя марфалагічныя прыметы даюць магчымасць хутка і дакладна праводзіць дыягностыку ХГМЭ не толькі ў аўтапсійным, але і ў біяпсійным матэрыяле, што дазволіць праводзіць адэкватныя тэрапеўтычныя мерапрыемствы. Выкарыстанне пададзеных ў працы клініка-марфалагічных тыпаў ХГМЭ дазволіць удасканаліць прыжыццёвую дыягностыку захворвання і дапаможа правільна фармуляваць заключны клінічны дыягназ.

Вобласць ужывання: паталагічная анатомія, неўралогія, псіхіатрыя.

РЕЗЮМЕ

Петрович Галина Евгеньевна

Морфологическая характеристика хронических герпетических менингоэнцефалитов у взрослых

Ключевые слова: хронический герпетический менингоэнцефалит, круглоклеточные инфильтраты, склероз и глиоз нервной ткани, герпетические внутриядерные включения, синдром прогрессирующей деменции.

Объект исследования: истории болезней и протоколы вскрытия 89 больных, которым был выставлен посмертный диагноз хронического герпетического менингоэнцефалита (ХГМЭ).

Цель исследования: определить характер и распространенность морфологических изменений головного мозга при ХГМЭ у взрослых и провести клинико-морфологические сопоставления.

Методы исследования: клинический, гистологический, иммуногистохимический, статистический методы, МФА.

Полученные результаты и их новизна. Впервые дано полное описание морфологической картины ХГМЭ, которая характеризуется сочетанием различных гистологических изменений головного мозга: очаговой и диффузной круглоклеточной инфильтрацией нервной ткани и мягкой мозговой оболочки, склерозом и волокнисто-клеточным глиозом, уменьшением количества нервных клеток, внутриядерными герпетическими включениями в нейронах, клетках макроглии и эндотелии кровеносных сосудов. Преимущественная локализация указанных признаков и их выраженность обуславливают развитие определенных клинических групп заболевания: синдрома прогрессирующей деменции, синдрома с преобладанием неврологических нарушений, в ряде случаев обуславливает острый клинический дебют заболевания. Показано, что важным диагностическим маркером ХГМЭ являются внутриядерные герпетические включения I и II типов, «феномен тутовой ягоды» и «пустых ядер», что обуславливает важный морфологический признак герпетической инфекции – полиморфизм ядер клеток нервной ткани. Проведено сопоставление морфологических изменений выделенных клинико-анатомических групп ХГМЭ.

Рекомендации по использованию. Выявленные морфологические признаки дают возможность быстро и точно диагностировать ХГМЭ не только в аутопсийном, но и в биопсийном материале, что позволит проводить адекватные терапевтические мероприятия. Использование представленных в работе клинико-морфологических типов ХГМЭ позволит усовершенствовать прижизненную диагностику болезни и поможет правильно формулировать заключительный клинический диагноз.

Область применения: патологическая анатомия, неврология, психиатрия.

SUMMARY

Petrovitch Galina Eugen'evna **Morphological characteristic of chronic herpetic** **meningoencephalitis in adults**

Key words: chronic herpetic meningoencephalitis, round cell infiltration, sclerosis and gliosis of neural tissue, herpetic intranuclear inclusions, syndrome of progressive dementia.

Study object: cases history and protocols of autopsy of 89 persons with post-mortal diagnosis of chronic herpetic meningoencephalitis (CHME).

Aim of research: to determine character and prevalence of morphological changes of brain in the presence of CHME in adults and to carry out clinico-morphological comparisons.

Methods: clinical, histological, immunohistochemical, statistical methods, MFA.

Results of the study and their novelty. For the first time the full description of morphological changes of CHME has been done. Clinical picture is characterized by combination of different histological changes of brain: local and diffuse round cell infiltration of nervous tissue and leptomeninges, sclerosis and fibro-cellular gliosis, reduction of neurons' number, intranuclear herpetic inclusions in neurons, macroglia cells and blood vessels endothelium. Preferred localization of mentioned signs and their intensity cause the development of certain clinical groups of the disease: syndrome of progressive dementia, syndrome with prevalence of neurological disorders, in some cases they can call forth acute clinical debut of disease. It is shown that intranuclear herpetic inclusions of I and II types, phenomenon of "mulberry" and "empty nucleus" are the significant diagnostic markers of CHME. They determine important morphological sign of herpetic infection – polymorphism of cells of nervous tissue. The comparison of morphological changes in detailed clinico-anatomical groups of CHME was performed.

Suggested usage. Revealed morphological signs give an opportunity to diagnose CHME rapidly and exactly not only in autopsy but in biopsy; this will permit to perform coincident therapeutic actions. The usage of presented in the study clinico-morphological types CHME will allow to improve antemortem diagnostics of disease and will help to formulate correctly final clinical diagnosis.

Fields of application: anatomical pathology, neurology, psychiatry.

Подписано в печать 04.03.08. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,35. Тираж 60 экз. Заказ 136.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусский государственный медицинский университет.
ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.
220030, г. Минск, Ленинградская, 6.