

Острый герпетический энцефалит

Докладчик: студентка 6 курса
лечебного факультета
Болотина Екатерина Дмитриевна

Семейство Herpesviridae^[6]

Подсемейство	Название вируса (общепринятое и официальное)		Цитопатология	Латентная инфекция	Заболевание
Alphaherpesvirinae*	Herpes simplex virus тип 1 (вирус простого герпеса)	ГВЧ-1	Цитолиз эпителия	В нейронах	Оральный герпес, энцефалит
	Herpes simplex virus тип 2 (вирус простого герпеса)	ГВЧ-2			Генитальный герпес, менингоэнцефалит
	Varicella-zoster virus (вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса)	ГВЧ-3			Ветряная оспа, опоясывающий герпес (лишай)
Betaherpesvirinae	Цитомегаловирус	ГВЧ-5	Цитомегалия	В моноцитах, лимфоцитах	Цитомегалия, рак предстательной железы
	Herpes lymphotropic virus	ГВЧ-6	Лимфо- пролиферативное действие	В Т-клетках и ?	Внезапная экзантема, синдром хронической усталости
	Герпесвирус человека 7	ГВЧ-7			
Gammaherpesvirinae	Вирус Эпштейна—Барр	ГВЧ-4		В лимф. ткани, В-клетках	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома
	Герпесвирус человека тип 8	ГВЧ-8		В лимф. ткани	Саркома Капоши ?

Вирус простого герпеса 1 типа^[1,6]

- ДНК-содержащий;
- Короткий цикл репродукции (10 ч);
- Высокая тропность к клеткам эпителия и нервной системы;
- Выраженное цитопатическое действие;
- Тенденция к переходу в латентное состояние с хроническим течением инфекции;
- Способность к периодической активации.





Распространенность^[1,2]

- Инфицирование вирусом герпеса 1 типа происходит, как правило, до 6 лет, а после 18 лет инфицированность составляет 80-95%;
- Персистенция вирусов в тригеминальном ганглии выявляется у 18% лиц в возрасте до 20 лет и у 100% - после 60, при этом у 20% инфицированных наблюдаются различные симптомы заболевания.



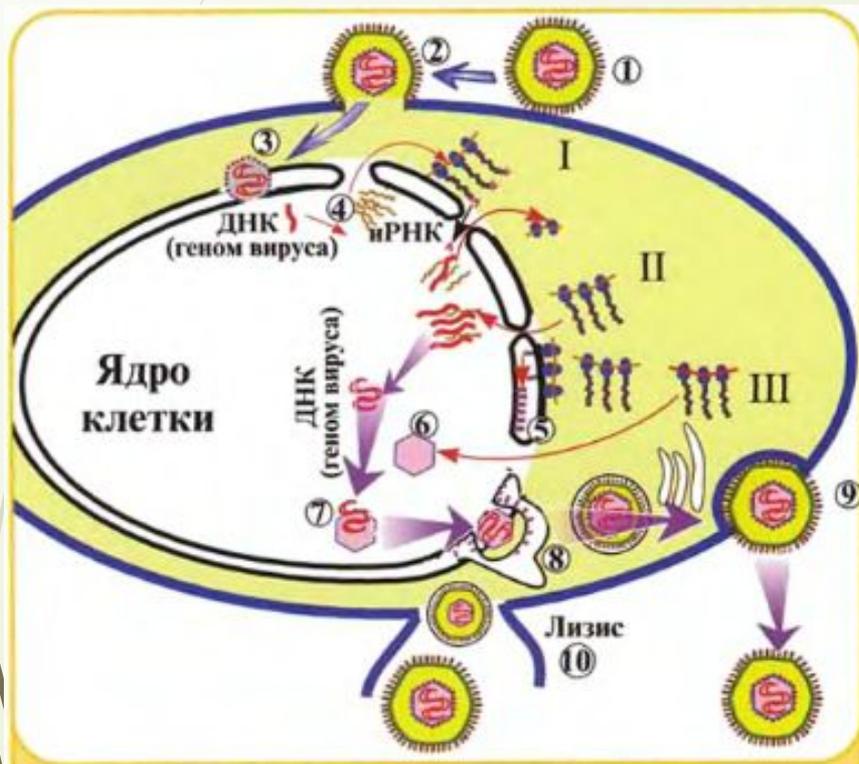
Эпидемиология^[1,2,9]

- 2-4 случая на 1 000 000 населения в год;
- 10-20% от всех случаев развития энцефалитов;
- Заболевание регистрируется равномерно на протяжении всего года во всех странах мира;
- По данным ВОЗ, герпес-ассоциированные заболевания (и в первую очередь, энцефалиты) являются второй по частоте причиной смерти от вирусных инфекций после гриппа.



- Практически всеобщая инфицированность ВПГ-1;
- Крайне редкое возникновение острого герпетического энцефалита;
- Возможная генетическая предрасположенность к развитию данной формы заболевания. В качестве вероятного кандидата рассматривается ген DRB1 HLA II класса. [1, 4, 7]

Патогенез первичного заражения^[1,6]



1, 2 – после прикрепления к рецепторам клетки оболочка вириона сливается с клеточной мембраной;

3 – освободившийся нуклеокапсид доставляет в ядро клетки ДНК вируса. Далее происходит транскрипция части вирусного генома с помощью клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы;

4 – образовавшаяся иРНК проникает в цитоплазму, где происходит трансляция регуляторных белков (I), а затем ферментов (II), участвующих в синтезе вирусной ДНК; в последнюю очередь синтезируются структурные белки (III).

5 – гликопротеины прилегают к ядерной оболочке;

6, 7 – капсид заполняется вирусной ДНК;

8 – выход капсида с ДНК из ядра методом почкования;

9, 10 – два варианта выхода вириона из клетки: экзоцитоз при перемещении через аппарат Гольджи (9) и лизис клетки (10).



Вирус способен проникать в ЦНС
двумя путями: нейрональным и
гематогенным.

Гематогенная генерализация инфекции^[1]

- Вирусемия, генерализация инфекции, фиксация вируса в чувствительных органах и тканях, в т.ч. в нервной системе;
- Массивный выброс возбудителей в кровь – вторичная вирусемия (общее инфекционное симптоматика длительностью от 7 до 14 дней);
- Выработка антител, интерферона; невозможность элиминации внутриклеточно расположенных вирусов;
- Вирус поражает нейроны чувствительных черепных и спинномозговых ганглиев, фиксируется в клетках головного мозга;
- При реактивации персистирующих вирусов антитела могут отчасти блокировать распространение вируса и уменьшить повреждающий эффект, но интратекальные антитела могут инициировать развитие аутоиммунного поражения.



Нейрональный путь распространения^[1]

- Ретроградный аксональный транспорт;
- ИЛИ
- Периневральное распространение вдоль шванновских клеток по чувствительным соматическим и черепным нервам (особенно I и V парам);
- Персистенция в ольфакторной луковице, гассеровом узле, нейронах лимбической системы.

- 
- Воспалительная реакция в ганглиях при первичном попадании вируса;
 - Образующиеся антитела и интерферон подавляют острый инфекционный процесс;
 - Пожизненная персистенция вируса в латентном состоянии;
 - Способность к реактивации



Патогенез поражения нервной ткани^[1]

- Репродукция в нейронах и глиальных клетках;
- Подавление синтеза клеточных белков;
- Истощение питательных и энергетических ресурсов клетки, разрушение лизосом, выход ферментов и аутолиз;
- Повреждающий эффект может быть различным – от биохимических и функциональных нарушений до лизиса и гибели клеток;
- Возможно выживание инфицированной клетки за счет подавления транскрипции вируса.

Возникновение острого энцефалита^[1,3]

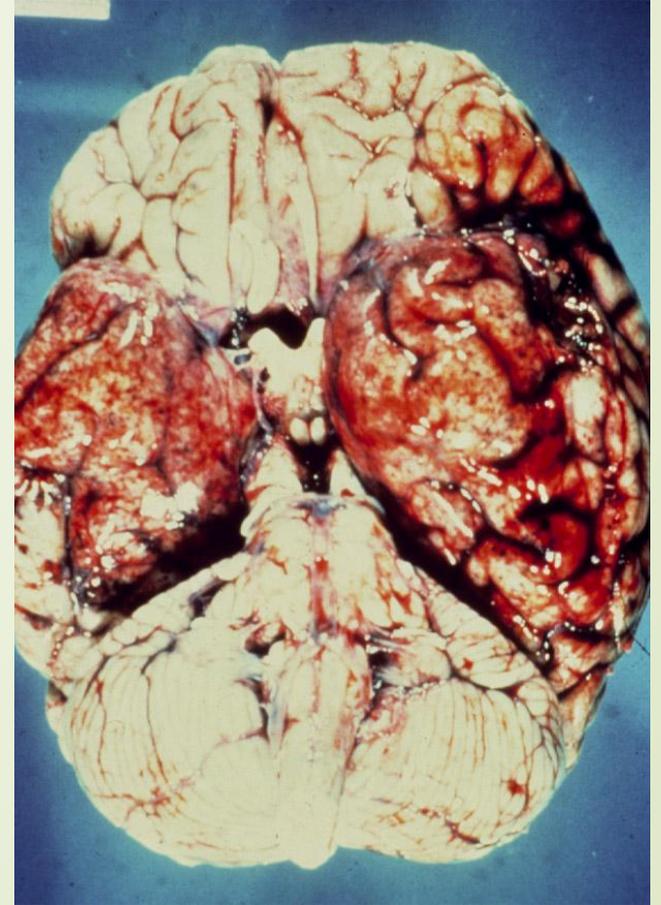
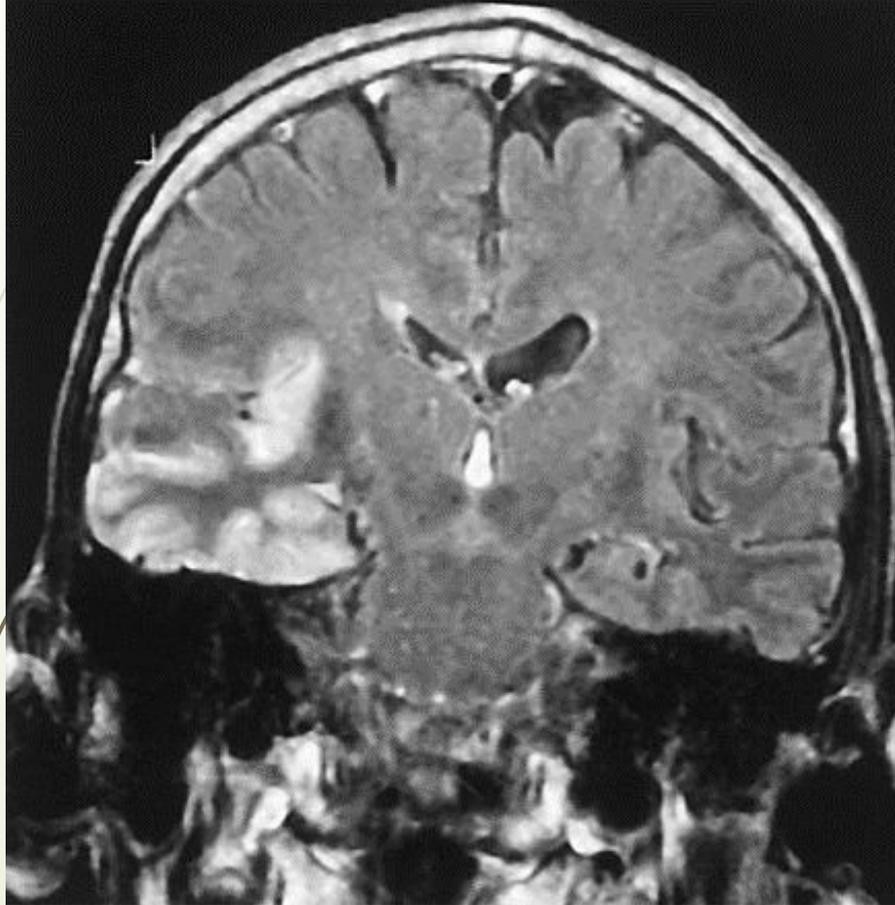
Развитие заболевания возможно:

- При первичном инфицировании; ← 30%
 - При реактивации возбудителя , персистирующего в клетках макроорганизма;
 - Вследствие суперинфекции при повторном инфицировании более вирулентным штаммом.
- 70%



Патоморфология^[2]

- Острый некротизирующий асимметричный геморрагический процесс с лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией;
- Внутриядерные эозинофильные включения в острой стадии;
- Локализация поражения: медиальная часть височных долей (особенно в области гиппокампа), нижняя (орбитальная) часть лобных долей;
- Кистозные полости на месте некроза в резидуальной стадии.



Клиническая картина^[10]

- Начало заболевания в типичных случаях соответствует клинике острого респираторного заболевания с лихорадкой различной степени выраженности и умеренной головной болью;
- Подъем температуры до 40°С на 3-7 день с отчетливым усилением симптомов общей интоксикации;
- В момент повышения температуры – первые признаки поражения нервной системы (нарушение сознания различной глубины);
- Почти одновременно или спустя 1-2 суток – психические нарушения (негативизм, тревога, страх, иногда бред, галлюцинации, псевдоделириозный синдром);
- Присоединение очаговых симптомов;
- Присоединение симптомов внутричерепной гипертензии, затем симптомов отека со вторичными стволовыми нарушениями (пик заболевания, 8-10 день).

Особенности клиники^[2,8,10]

- Нарушения сознания (97%). Быстрое прогрессирование с развитием сопора, затем комы.
- Изменения личности, поведенческие и/или мнестические расстройства (71%);
- Фокальные эпилептические припадки или генерализованные с фокальным началом (67%);
- Гемипарезы (33%);
- Обонятельные и вкусовые галлюцинации, anosmia, афазия;
- Стадии: 1я неделя – ранняя, 2я неделя – разгар заболевания, стадия обратного развития симптомов – до 2 лет, стадия резидуальных явлений.



«Триада симптомов» герпетического энцефалита^[1]

- Гипертермия;
- Фокальные джексоновские эпилепсии;
- Угнетение сознания.

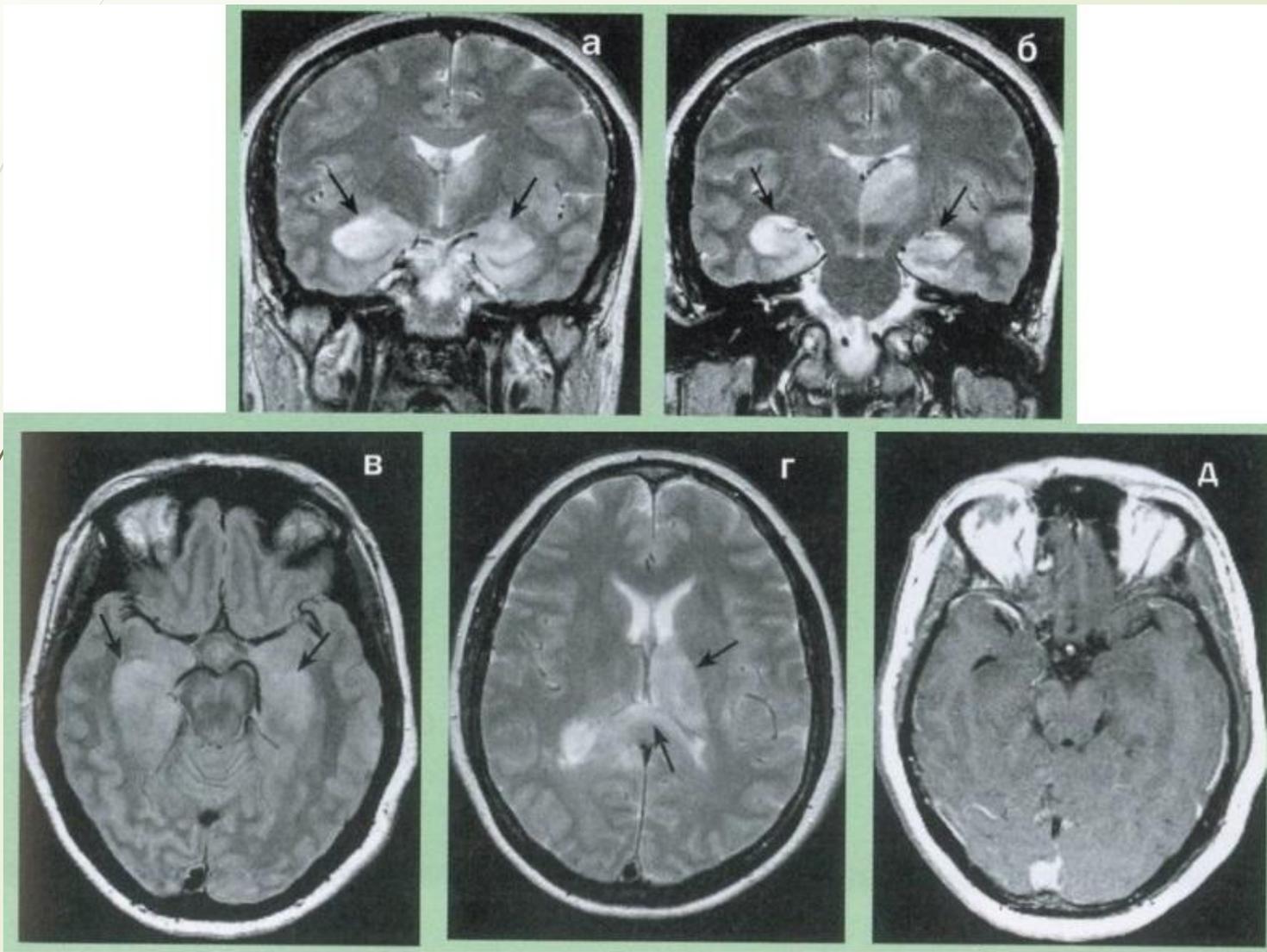
Клинические формы^[1,10]

- Некротический энцефалит;
- Менингоэнцефалитическая;
- Энцефалитическая;
- Панэнцефалитическая;
- Стволовая;
- Энцефаломиелитическая;
- Молниеносная (острейшая);
- Крайне редкие формы – энцефаломиелополирадикулоневрит и миелит.

Клинический пример: двустороннее поражение медиальных отделов височных долей вследствие герпетического энцефалита^[5]

- В течение 2 недель у 11-летней девочки нарастала головная боль, появилась тошнота и рвота; затем развилась спутанность сознания. Временами девочка переставала ориентироваться в своей квартире. Она почти ничего не произносила, а редкие фразы были бессмысленными. Семейным врачом была направлена в стационар.
- В стационаре было диагностировано нарушение памяти: девочка запоминала новую информацию всего на несколько минут (антероградная амнезия). Других очаговых неврологических симптомов не было.
- МРТ: отек в височных долях и поясных извилинах с обеих сторон. Через некоторое время – очаги кровоизлияния в этих же отделах на повторной МРТ.
- Серологическое исследование: выявление герпетической этиологии поражения головного мозга.

Клинический пример: двустороннее поражение медиальных отделов височных долей вследствие герпетического энцефалита (продолжение)^[5]





Диагностика^[2,8]

- Диагноз ставится на основании анамнеза, результатов исследования ЦСЖ и данных МРТ;
- Для подтверждения диагноза требуется проведение биопсии или выделения возбудителя из ЦСЖ методом ПЦР.
- Лечение следует начать как можно скорее, не дожидаясь результатов биопсии.

Диагностика: ЦСЖ^[2,8]

- Повышение давления;
- Лимфоцитарный или смешанный лимфоцитарно-нейтрофильный плеоцитоз (обычно 50-100, иногда до 500 в 1 мл);
- Маловыраженное повышение концентрации белка, возрастание по мере прогрессирования заболевания;
- Нормальный уровень глюкозы;
- Иногда – эритроциты, ксантохромия (геморрагический характер поражения);
- Антитела к ВПГ можно обнаружить в ЦСЖ только через ~14 дней.

Диагностика: методы нейровизуализации^[2, 8]

- МРТ, КТ: воспалительные изменения, отек, иногда мелкие кровоизлияния в височных и лобных областях. МРТ более чувствительна, чем КТ;
- 38% случаев – первоначальная КТ в норме, кровоизлияния наблюдаются только в 12% случаев первоначально измененной КТ;
- МРТ: отек имеет высокий сигнал в режиме T2, в основном в височной доле, с некоторым распространением через сильвиеву щель («транссильвиевый признак»), особенно типичен двусторонний характер процесса.

Диагностика^[2,8]

- ЭЭГ: периодические латерализованные эпилептиформные разряды (трехфазные высокоамплитудные разряды каждые несколько секунд) обычно из височной доли. ЭЭГ может существенно меняться в течение нескольких дней, что нехарактерно для других заболеваний, напоминающих герпетический энцефалит.
- Серологическое исследование (на 10-12 день): повышение титра специфических противовирусных антител в повторных пробах крови и ЦСЖ;
- Сканирование с технецием: локализация процесса в височных долях;
- Наличие herpes labialis не является диагностическим признаком герпетического энцефалита!

Биопсия мозга^[8]

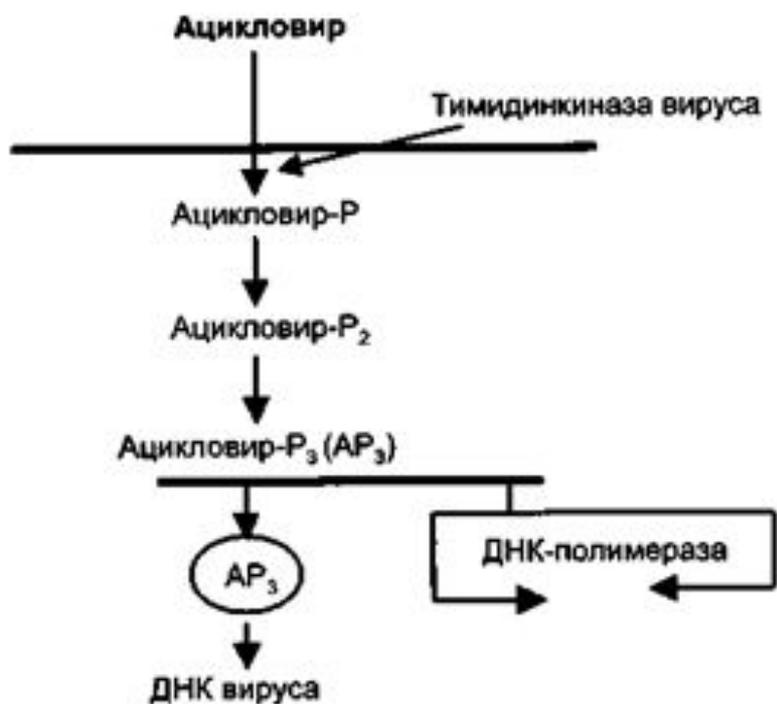
- Может быть ложноотрицательной;
- Используется в сомнительных случаях;
- Биопсию следует произвести в течение ≤ 48 ч после начала применения ацикловира (риск ложноотрицательного результата);
- Предпочтительным местом является передненижний отдел височной доли, сторону выбирают на основании наиболее выраженных изменений;
- Выделение вируса является наиболее специфичным (100%) и чувствительным (96%) тестом. Другие признаки:
 - ✓ Периваскулярные манжетки;
 - ✓ Лимфоцитарная инфильтрация;
 - ✓ Геморрагические некрозы;
 - ✓ Внутрядерные включения (имеются в 50% случаев).

Лечение^[2]



- Имеется эффективная специфическая терапия;
- Ациковир (Виролекс, Зовиракс) – препарат выбора, при аллергии или резистентности к нему назначают Видарабин.
- Схема приема: 3 раза в сутки (каждые 8 ч) в разовой дозе 10 мг/кг;
- Опасность преципитации в почечных канальцах → капельное введение не менее часа;
- Раннее назначение, продолжительность лечения – 10-14 дней.

Механизм действия ацикловира [11]



- Синтетический аналог гуанина;
- Ацикловира трифосфат:
 - Ингибирует ДНК-полимеразу вируса;
 - Инкорпорируется в ДНК вируса.
- Прекращение синтеза ДНК, нарушение репликации вируса.

Общие поддерживающие мероприятия^[2,8]

- Контроль повышенного в результате отека ВЧД:
 - ✓ Возвышенное положение изголовья кровати;
 - ✓ Введение маннитола;
 - ✓ ИВЛ в режиме гипервентиляция;
 - ✓ Эффективность глюкокортикоидов не доказана, возможна диссеминация процесса;
- Профилактика припадков:
 - ✓ Фенитоин.

- 
- Показано назначение ацикловира при любом подозрении на герпетическую природу энцефалита, т.е. практически в каждом случае тяжело текущего острого энцефалита неясной этиологии.^[2]

Прогноз и исходы^[1, 2, 8]

- Применение ацикловира – снижение летальности с 70 до 28%;
- Даже при применении ацикловира не менее чем у половины больных развивается стойкий резидуальный дефект (е. г. амнезия, афазия, деменция, изменения личности, эпилепсия, гемипарез);
- Факторы, влияющие на летальность в течение 6 месяцев при лечении ацикловиром:
 - Возраст (6% в возрасте <30 лет, 36% в возрасте >36 лет).
 - Показатель ШКГ в момент начала лечения (25% при ШКГ≤10 баллов, 0% при ШКГ>10 баллов).
 - Продолжительность заболевания до начала лечения (0% при начале лечения в первые 4 дня, 35% - после 4 дней).

Литература

1. И. А. Завалишин, Н. Н. Спириин, А. Н. Бойко, С. С. Никитин Хронические нейроинфекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 120-134.
2. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман Болезни нервной системы. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – Том I, С. 357-361.
3. В. И. Покровский, Ю. В. Лобзин, В. М. Волжанин, Ю. И. Буланьков Инфекции Нервной системы с прогрессирующим течением. – СПб.: Фолиант, 2007. – С. 134-161.
4. И. И. Протас Герпетический энцефалит: клиника, патогенез, терапия. – Минск, 2000. – С. 174.
5. М. Берб, М. Фротшер Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу. – М.: Практическая медицина, 2014. – С. 381.
6. А. А. Воробьев, А. С. Быкова с соавт. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – С. 109-111.
7. В. Ф. Учайкин, Е. П. Деконенко, А. С. Петрухин, М. Н. Болдырева, Ж. Р. Идрисова Клиническое значение определения гена DRB1 главного комплекса гистосовместимости при вирусных энцефалитах. (Статья). Педиатрия, 2000 – N 4 – С. 16-20.
8. М. С. Гринберг Нейрохирургия. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – С. 247-249.
9. В. А. Логотько, И. В. Бородич, А. П. Кудин Особенности клинического течения острых герпетических энцефалитов у детей. (Статья).
10. М. Е. Хмара Герпетическая инфекция ЦНС: клиничко-морфологические и патогенетические аспекты. НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ. (Статья). Медицинские новости, 2004 – N 5.
11. В.В. Майский Фармакология. Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – Том II, С. 94.