

УДК 616. 523 – 092

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

М.Г. Зубрицкий, к.м.н.; М.К. Недзьведь, д.м.н., профессор

Гродненское областное патологоанатомическое бюро

Белорусский государственный медицинский университет

*В статье рассмотрены морфологические проявления заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса: острого и хронического менингоэнцефалита, гепатита, панкреатита, поражений лёгких, сердца, почек, надпочечников, лимфатических узлов, селезёнки, особенности течения глиобластом, контаминированных этим вирусом.*

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, вирус простого герпеса.

*The article makes review of the morphological signs of the diseases, induced by the herpes simplex virus: acute and chronic meningoencephalitis, hepatitis, pancreatitis, injuries of the lungs, heart, kidneys, adrenal glands, lymph nodes, spleen. It also describes variations of the clinic of course of the glioblastomas, contaminated by this virus.*

**Key words:** herpetic infection, herpes simplex virus.

Широкое распространение вируса простого герпеса (ВПГ), необычайное многообразие клинических проявлений сделало герпетическую инфекцию (ГИ) одной из самых часто встречаемых вирусных инфекций человека. Вирусы простого герпеса I и II типов встречаются у 90 % человеческой популяции [2]. Проявления герпетической инфекции находятся в тесной взаимосвязи с состоянием иммунитета. ВОЗ ставит заболевания, вызванные ГИ, на второе место после гриппа как причину смертности от вирусных инфекций [2]. По существу ГИ у взрослых является рецидивом персистирующей инфекции на фоне иммуносупрессии. Это особенно четко проявилось при ВИЧ-инфекции, которая часто сопровождается обострением и генерализацией герпетической инфекции [2, 9].

Одним из вариантов поражения организма вирусом простого герпеса является генерализованная герпетическая инфекция (ГГИ), при которой имеет место поражение более трёх систем организма. Многолетние клинико-морфологические исследования роли ВПГ в развитии патологических изменений в организме человека позволили сформировать концепцию генерализованной герпетической инфекции [2, 9, 11, 13]. При ГГИ происходит нарушение баланса между персистирующим ВПГ и иммунной системой человека, возникающее в результате действия различных иммуносупрессорных факторов, в том числе и самого ВПГ. Концепция ГГИ основана на 2-х взаимодополняющих положениях. Первое: ВПГ обязательно поражает центральную нервную систему, второе: в процесс могут вовлекаться абсолютно все висцеральные органы. Закономерно, что отличительной чертой ГГИ является полиорганная недостаточность [7, 9, 13].

В абсолютном большинстве случаев прижизненный диагноз ГГИ устанавливается у взрослых на заключительной стадии болезни [8, 9, 10]. В клетках ЦНС эктодермального (нейроны, клетки макроглии, эпендимоциты) и мезенхимального (эндотелий, фибробласты, клетки микроглии) происхож-

дения образуются внутриядерные включения двух типов. Включения первого типа представляют собой увеличенное в 4-6 раз, по сравнению с нормой, гиперхромное ядро, в котором ядрышко и хроматин не определяются. В этот период в инфицированной клетке создаются «дочерние» вирионы. Затем в таких крупных ядрах появляются вакуоли, которые впоследствии полностью заполняют ядро. Это свидетельствует о формировании включений второго типа, когда увеличенные в размерах ядра представлены пакетом вакуолей. В каждой вакуоли определяется точечная субстанция базофильного или эозинофильного характера. Контур ядра ядерной мембраны становятся неровными. Цитоплазма клеток в таких случаях может лизироваться и исчезать, а изменённое ядро с включениями второго типа напоминает «тутовую ягоду», которая свободно располагается среди элементов нервной ткани. В каждом случае герпетического поражения ЦНС изменения ядер как нейроэктодермальных, так и мезенхимальных клеток сочетаются в различных пропорциях, что создаёт впечатление клеточного полиморфизма. Таким образом, в поражённых ВПГ клетках обнаруживаются включения двух типов, а также феномен «тутовой ягоды». Обнаружение в клетках ЦНС внутриядерных включений на различных стадиях трансформации является одним из наиболее значимых параметров морфологической характеристики ГЭ [2, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Воспалительная реакция при герпетическом энцефалите варьирует в широких пределах. При остром течении процесса, особенно в дебюте болезни, обнаруживаются очаги некроза мозговой ткани как в коре (стриарные некрозы), так и в области подкорковых ядер, ствольных отделов и мозжечка, являющиеся результатом цитолитического воздействия ВПГ на нейроны, астроциты и олигодендроглиоциты. Некрозы при герпетической инфекции ЦНС отличаются от ишемических некрозов, обусловленных циркуляторными нарушениями, тем, что в зоне гибели нервной ткани появляется большое коли-

чество лимфоидных, плазматических клеток и макрофагов. При подостром и хроническом течении болезни наблюдаются последствия альтеративных изменений в виде постстремалиозных кист, гемосидероза, очагов клеточного и волокнистого глиоза, склероза листков мягкой мозговой оболочки. Типичным считается поражение одной или обеих височных долей больших полушарий, что связывается с более частым распространением ВПГ по обонятельным и тройничным нервам. Поражаются также теменные и затылочные доли, различные уровни ствола мозга, а иногда и спинной мозг [8, 9, 10, 12, 14].

Большинство взрослых больных острым герпетическим менингоэнцефалитом (ОГМЭ) умирают на 2-6-й неделях после появления неврологических расстройств. На аутопсии обычно обнаруживаются признаки полнокровия мягкой мозговой оболочки, пятнистые субарахноидальные кровоизлияния, чаще по ходу борозд больших полушарий, отёк и набухание мозговой ткани, очаги размягчения вещества головного мозга в области теменных и лобных долей. Размягчения обнаруживаются в обеих височных долях, однако одно из полушарий повреждается более тяжело, чем другое [9]. Макроскопические исследования выявляют очаги некроза, как правило, в 25-30% случаев [9, 10]. Мягкая мозговая оболочка отёчна, с плоскими субарахноидальными кровоизлияниями по ходу борозд. Иногда кровоизлияния бывают настолько значительными, что приходится проводить дифференциальную диагностику с черепно-мозговой травмой. В связи с тем, что в веществе головного мозга всегда наблюдается отёк и набухание, это приводит к тому, что в большинстве наблюдений заболевание заканчивается вклиниванием мозжечка и продолговатого мозга в большое затылочное отверстие (синдром Арнольда-Киари). В веществе головного мозга определяются очаги неравномерного полнокровия, мелкоточечные кровоизлияния. Наиболее выражены некрозы у тех больных, у которых на 1-3 сутки от начала заболевания развилось коматозное состояние. Преобладают стриарные некрозы коры различных полей больших полушарий, располагающиеся по ходу преимущественно II и III слоёв. Нередко некрозы могут быть отмечены в белом веществе больших полушарий, а также в структурах ножек мозга [12, 14].

В тех случаях, когда дебют заболевания протекает не столь бурно, некротические изменения также носят диффузный характер и выявляются в коре и белом веществе. Некрозы мозга постоянно сочетаются с изменениями мягкой мозговой оболочки. В ней выявляются кровоизлияния, очаговая и диффузная инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками. В ряде случаев лимфоидные инфильтраты могут быть настолько интенсивными, что не только клинически, но и гистологически имитируют лимфому. В ядрах фибробластов мягкой мозговой оболочки выявляются внутри-

ядерные включения, преимущественно II типа [8, 9].

Постоянным морфологическим признаком ОГМЭ у взрослых являются периваскулярные круглоклеточные инфильтраты, которые обнаруживаются в 100% наблюдений. В коре и белом веществе, подкорковых ядрах, стволе и в мозжечке отмечается формирование периваскулярных муфт различной степени выраженности. Ближе к очагам некроза они имеют «многослойный» характер и состоят преимущественно из лимфоидных и плазматических клеток. В более глубоких отделах они представлены небольшими группами таких клеток, которые располагаются в адвентициальных оболочках стенок кровеносных сосудов или в вирхов-робеновских пространствах. При окраске срезов на миелин выявляется набухание и фрагментация миелиновых волокон, их распад, появление миелиновых шаров по периферии очагов некроза, а также по ходу проводящих путей ствола мозга. В коре отмечаются признаки сателлитоза и нейронофагии, гибель миелина радиальных и тангенциальных нервных волокон, фрагментация и распад осевых цилиндров [9].

В значительной части случаев развитие хронического герпетического менингоэнцефалита (ХГМЭ) обусловлено прогрессированием острого процесса. На аутопсии отмечаются очаговое утолщение мягкой мозговой оболочки за счёт склероза и гиалиноза, её сращение с твёрдой мозговой оболочкой, западения вещества различных долей больших полушарий, в которых обнаруживаются кистозные полости после перенесенных некрозов, иногда жёлто-коричневое прокрашивание мягкой мозговой оболочки (гемосидероз), преимущественно в области передних отделов височных долей [8].

На аутопсии в 6-8 % случаев отмечается очаговое жёлто-коричневое прокрашивание твёрдой и мягкой мозговой оболочек. В большинстве наблюдений, кроме неравномерного полнокровия, признаков отёка и набухания мозгового вещества, заметных изменений не отмечено. Выраженность воспалительного процесса колебалась от обильной круглоклеточной инфильтрации до небольших групп лимфоидных и плазматических клеток, лежащих вблизи сосудов. В мягкой мозговой оболочке обращает на себя внимание диффузный или очаговый склероз, нередко приводящий к облитерации субарахноидального пространства, очаги пролиферации фибробластов, ядра которых чаще всего вакуолизированы. Довольно часто в этих клетках сохраняется тонкая, нередко сморщенная ядерная мембрана, ядра кажутся пустыми. Среди лимфоидных и плазматических клеток располагаются группы гемосидерофагов, встречаются свежие кровоизлияния. В сосудах оболочек выявляется чёткая пролиферация клеток эндотелия, особенно заметная на уровне микроциркуляторного русла, что нередко приводит к сужению и даже облитерации их просветов. В различных отделах головного моз-

га выявлялись периваскулярные круглоклеточные инфильтраты с примесью гемосидерофагов. В молекулярном слое коры – интенсивный волокнистый и клеточный глиоз, небольшие очажки некроза, в области II слоя коры – некрозы стриарного характера. В III слое коры – заметное уменьшение числа пирамидных нейронов. Во всех случаях имеют место очаговые выпадения пирамидных нейронов в III слое коры больших полушарий [8, 9, 10].

Имеется ряд характерных морфологических параметров острого герпетического менингоэнцефалита. Так, уже при макроскопическом исследовании мозга умерших от ОГМЭ в коре больших полушарий постоянно обнаруживаются очаги некроза, локализация которых не зависит от зоны кровоснабжения артерий головного мозга. Некрозы обычно поверхностны, захватывают кору и небольшую часть субкортикального белого вещества. Микроскопические изменения мягкой мозговой оболочки весьма разнообразны. Чаще всего определяется очаговая либо диффузная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. В очагах некроза коры преобладает диффузная пролиферация астроцитов и макрофагов. Ядра астроцитов увеличены за счёт включений преимущественно I типа. Как в коре, так и в белом веществе встречаются периваскулярные кровоизлияния и лимфоплазматические инфильтраты. Практически все нейроны коры как в зонах некроза, так и вне их значительно изменены. Ядра поражённых нейронов увеличены, иногда занимают всю площадь клетки. В них видны включения I и II типа [8, 9, 12].

Для ОГМЭ характерно наличие некрозов в сочетании с периваскулярными круглоклеточными инфильтратами, а для ХГМЭ – преобладание продуктивной воспалительной реакции в сочетании с демиелинизацией проводящих путей с исходом в глиоз и склероз. Эти различия отражают патогенетические особенности развития герпетической инфекции и определяют характер воспалительной реакции в головном мозге в виде ГНТ или ГЗТ в ответ на репродукцию ВПГ [10].

В зарубежной литературе хорошо известен факт развития герпетических гепатитов у взрослых. Очевидно, поражение печени в большинстве случаев является составной частью ГГИ. Во всех случаях в печени отмечается картина острого гепатита (как при остром, так и при хроническом течении герпетической инфекции), напоминающего эпидемический вирусный гепатит: гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов, заканчивающаяся некрозом, пролиферация купферовских клеток, появление скудных лимфоидно-клеточных инфильтратов. В отдельных случаях отмечаются типичные тельца Каунсильмена. Очевидно, такие изменения – результат прямого воздействия вируса на клетку органа. Однако для ГГИ характерно типичное изменение ядер гепатоцитов, чего не наблюдается при эпидемическом вирусном гепатите.

В некоторых случаях при ГГИ у взрослых в ядрах гепатоцитов появляются включения I типа. Ядра при этом увеличиваются в размерах, деформируются, хроматин полностью исчезает, и ядро гепатоцита принимает гомогенный слабобазофильный вид со сморщенной ядерной мембраной. В некоторых случаях ГГИ сопровождается множественными массивными поражениями долек печени и тяжёлым желудочно-кишечным кровотечением. Имеются описания случаев ГГИ, составной частью которой является геморрагический гастроэнтерит. В ядрах эпителия сохранившихся желёз слизистой оболочки кишечника обнаруживают герпетические включения, преимущественно II типа [7, 13, 15, 17].

Почки при ГГИ также часто вовлекаются в патологический процесс. В 25% наблюдений в клинической картине на первый план выступают явления острого и хронического пиелонефрита с признаками почечной недостаточности, в то время как морфологические изменения почек в виде тяжёлых поражений клубочков и канальцев, вплоть до появления очагов некроза коры, отмечаются практически во всех наблюдениях [12, 13].

Поражения сердца при ГГИ отличаются разнообразием: от лёгких дистрофических изменений мышечных волокон до развития лимфоплазматических панкардитов с появлением признаков пристеночного тромбоза. При этом в мышечных волокнах и ретикулэндотелиальных клетках сердца могут появляться внутриядерные герпетические включения. При анализе клинического материала такие изменения ядер клеток были обнаружены примерно в половине наблюдений (мышечные волокна, фибробласты, эндотелиальные клетки эндокарда). Появление внутриядерных включений в эндокарде сопровождается местами пролиферацией эндотелиальных клеток с последующей их десквамацией и формированием пристеночных тромбов [1, 3].

Морфологические изменения органов дыхания при ГГИ также полиморфны. В ряде случаев они ограничиваются чрезмерным полнокровием межальвеолярных перегородок, часто с диапедезом эритроцитов в просветы альвеол, иногда появлением очагов геморрагического инфильтрирования лёгочной ткани. Герпетические внутриядерные включения удаётся обнаружить далеко не всегда, что, очевидно, связано с присоединением вторичных бактериальных пневмоний. В таких случаях в лёгочной ткани отмечаются очаги смешанной (серозно-гноино-геморрагической) бронхопневмонии. Типичные внутриядерные герпетические включения могут появляться в клетках альвеолярного эпителия, бронхиального хряща и реже в эпителиальных клетках бронхов [11, 12, 13].

Поражение поджелудочной железы происходит в 60-70% случаев ГГИ и проявляется наличием внутриядерных герпетических включений в клетках островкового аппарата, ацинусов, воспалительной инфильтрацией в островках, фиброзной тка-

ни, в ацинусах, уменьшением количества клеток островков Лангерганса, очагами некроза в островках Лангерганса и в окружающей ткани. В поджелудочной железе при ГГИ были обнаружены признаки атрофии островкового аппарата и явления межучасточного склероза, которые можно расценивать как последствия длительного персистенции вируса в этом органе. Вместе с тем, в поджелудочной железе при ГГИ развиваются признаки острого поражения: явления гидропической дистрофии клеток эндокринного и экзокринного отделов, очаги некроза, сопровождающиеся лимфо-плазмочитарной инфильтрацией. В 70% случаев ГГИ в поджелудочной железе были обнаружены внутриядерные герпетические включения, которые имелись как в клетках островков Лангерганса, так и в эпителии [5,6]. Поражение  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, уменьшение их количества до 40-50% клеточного состава лежат в основе проявления гипергликемии при различных формах герпетической инфекции человека [5, 16].

Сходные морфологические изменения постоянно развиваются в надпочечниках. Появление очагов некроза коры хорошо известно, они отмечаются в 45-50% случаев, изредка в некротический процесс вовлекается мозговое вещество. Почти постоянно в надпочечниках обнаруживаются различные циркуляторные нарушения: полнокровие нижнего отдела пучковой зоны, стазы, кровоизлияния. Довольно часто удаётся выявить внутриядерные включения не только в клетках коры, но и в мозговом веществе надпочечников [10, 11].

В селезёнке и лимфатических узлах при ГГИ развивается редукция лимфоидной ткани фолликулов, преимущественно в случаях острого течения заболевания. При хроническом течении герпетической инфекции возникает гиперплазия лимфоидной ткани, вследствие чего границы фолликулов теряются. В лимфоидных клетках и макрофагах селезёнки и лимфатических узлов постоянно обнаруживаются характерные внутриядерные включения, в основном II, реже I типа [10, 12, 13].

В клиническом течении глиобластомы (наиболее часто встречающейся злокачественной интракраниальной опухоли нейроэпителиального происхождения) нередко обнаруживается сходство с герпетическим менингоэнцефалитом. Сравнение локализации, макро- и микроскопической картины головного мозга при глиобластоме и менингоэнцефалитах, обусловленных вирусом простого герпеса, показало, что имеется целый ряд признаков, характерных для обоих заболеваний. Так, при герпетическом менингоэнцефалите наиболее выраженные морфологические изменения наблюдаются в лобно-височных отделах головного мозга, что характерно также и для глиобластомы. Герпетическому энцефалиту, как и глиобластоме, присущи некрозы, кровоизлияния, наличие периваскулярной лейкоцитарной инфильтрации, клеточного полиморфизма, пролиферации микроциркуляторного

русла. Некрозы при герпетической инфекции ЦНС отличаются от ишемических некрозов, обусловленных циркуляторными нарушениями, тем, что в зоне гибели нервной ткани появляется большое количество лимфоидных, плазматических клеток и макрофагов. В связи с высокой нейротропностью вируса простого герпеса и сочетанием герпетического поражения головного мозга с развитием глиобластомой появилась гипотеза об этиологической роли этого вируса в их генезе [4].

Таким образом, вирус простого герпеса, вызывая столь разнообразные поражения головного мозга и внутренних органов, является грозным инфекционным агентом, играющим важную роль в формировании структуры заболеваемости и смертности.

### Литература

1. Брагина, З.Н. Хронический герпетический энцефалит, протекавший с клиникой инфаркта миокарда / З.Н. Брагина, Т.А. Рущая, М.К. Недзьведь и др. // *Здравоохранение*. – 1997. – №11. – С. 50–51.
2. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепция / А.Г. Коломиец [и др.]; под общ. ред. В.И. Вотякова, А.Г. Коломийца. – Минск: Наука и техника, 1992. – 351 с.
3. Герасимович, А.И. Структурные изменения миокарда при генерализованной герпетической инфекции / А.И. Герасимович, Д.Г. Григорьев, Д.Б. Куприянов, М.А. Санфирова // *Здравоохранение*. – 1995. – № 12. – С. 40–42.
4. Жукова, Т.В. Клинико-морфологические особенности глиобластомы, контаминированной вирусом простого герпеса / Т.В. Жукова // *Здравоохранение*. – 2007. – № 8. – С. 34–39.
5. Зубрицкий, М.Г. Хронический герпетический менингоэнцефалит, осложнившийся генерализацией процесса с поражением внутренних органов / М.Г.Зубрицкий // *Журнал ГГМУ*. – 2006. – № 1. – С. 99–100.
6. Зубрицкий, М.Г. Морфологические изменения в поджелудочной железе при хроническом герпетическом менингоэнцефалите / М.Г.Зубрицкий // *Здравоохранение*. – 2006. № 6. – С. 12–14.
7. Коломиец, А.Г. Роль герпес-вирусов в этиологии хронических гепатитов / А.Г. Коломиец, А.А. Ключарева, Н.Д. Коломиец и др. // *Здравоохранение*. – 1997. – № 9. – С. 24–26.
8. Недзьведь, М.К. Морфологическая характеристика внутриядерных включений в клетках головного мозга при герпетической инфекции у взрослых / М.К. Недзьведь, А.М. Недзьведь // *Сб. тезисов I съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов*. – М., 1995. – С. 109.
9. Недзьведь, М.К. Морфологические особенности острых и хронических герпетических энцефалитов / М.К. Недзьведь, М.Е. Хмара, И.И. Протас, С.А. Гузов // *Материалы I конгресса морфологов Беларуси*. – Т. 2. – Патологическая анатомия. – Минск, 1996. – С. 65–66.
10. Недзьведь, М.К. Клинико-морфологические особенности генерализованной герпетической инфекции / М.К. Недзьведь, М.В. Фридман, И.И. Протас // *Здравоохранение*. – 1998. – № 6. – С. 40–42.
11. Недзьведь, М.К. Клинико-морфологическая диагностика генерализованной герпетической инфекции. Методические рекомендации / М.К. Недзьведь, Ю.И. Рогов, М.В. Фридман. – Минск: БелГИУВ, 1999. – 20 с.
12. Фридман, М.В. Использование гистологического метода в изучении морфогенеза генерализованной герпетической инфекции / М.В. Фридман, М.К. Недзьведь // *Современные проблемы инфекционной патологии человека. Сб. научн. трудов Белорус. НИИ эпидемиологии и микробиологии*. – Минск, 1998. – С. 290.
13. Фридман, М.В. Генерализованная герпетическая инфекция с преимущественным поражением внутренних органов / М.В. Фридман, Л.Г. Кулаженко, М.К. Недзьведь, Г.Е.Петрович // *Медицинские новости*. – 1999. – №5. – С. 46–47.
14. Neeley, S. Herpes simplex virus encephalitis. Neuroanatomical and neurochemical selectivity / S. Neeley, A. Cross, T. Crow // *J. Neurol. Sci.* – 1987. – Vol. 71. – P. 325–337.
15. Pauranik, A. Herpes simplex virus type-2 encephalitis in peripartum period preceded by hepatitis / A. Pauranik, S. Jain, M.C. Maheshwari // *Jpn. J. Med.* – 1987. – № 1. – P. 84–87.
16. Shintaku, M. Herpes simplex pancreatitis / M. Shintaku, Y. Umehara, K. Iwasako et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2003. – Vol. 127. – N. 2. – P. 231–234.
17. Yaziji, H. Gestational herpes simplex virus hepatitis / H. Yaziji, T. Hill, T.C. Pitman // *Soth. Med. J.* – 1997. – Vol. 3. – P. 347–351.

Поступила 10.10.07