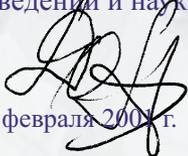


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

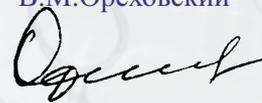
Заместитель начальника
Главного управления кадровой политики,
учебных заведений и науки Н.И. Доста



26 февраля 2001 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения
В.М.Ореховский



27 февраля 2001 г.

Регистрационный № 107-0010

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ
ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Минск 2001

[Перейти к оглавлению](#)

Учреждения-разработчики: НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, НИИ эпидемиологии и микробиологии

Авторы: д-р мед. наук, проф. Г.К. Недзьведь, д-р мед. наук, проф. И.И. Протас, канд. мед. наук С.А. Дракина, канд. мед. наук Н.А. Кузовкова, д-р мед. наук В.Ф. Еремин, д-р мед. наук, проф. М.К. Недзьведь, канд. биол. наук Л.И. Матусевич, канд. биол. наук Г.П. Дубойская, канд. биол. наук Е.А. Гасич

Рецензент: д-р мед. наук С.А. Лихачев

В методических рекомендациях освещены вопросы патогенеза, клиники, диагностики и принципы лечения хронических герпетических энцефаломиелитов. Обращается внимание на клинические особенности хронической герпетической нейроинфекции, трудности ее дифференциальной диагностики, значимость комплексных методов исследования (КТ или МРТ, вирусологических, иммунологических, электрофизиологических, биохимических). Наряду с этиотропным лечением (виролекс, ацикловир) обоснован дифференциальный подход к назначению иммунокорректирующей терапии.

Методические рекомендации предназначены для врачей-невропатологов, инфекционистов, терапевтов, реабилитологов лечебно-профилактических учреждений Республики Беларусь.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ	6
2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ	9
2.1. Синдромы с преобладанием церебральных нарушений	12
2.2. Синдромы с преобладанием спинальных нарушений	13
2.3. Течение заболевания	14
3. ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	15
3.1. Серологическая диагностика	15
3.2. Молекулярно-биологическая диагностика	17
3.3. Оценка иммунного статуса	19
3.4. Исследование спинномозговой жидкости	24
3.5. Морфологическая диагностика герпетических энцефаломиелитов	24
4. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ	28

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы увеличилось число хронических заболеваний нервной системы, которые диагностируются клиницистами как дисциркуляторная энцефалопатия, хронический энцефаломиелит, вертеброгенная миелопатия. При аутопсии во многих случаях устанавливается герпетическая этиология этих заболеваний. Прижизненная диагностика хронического герпетического поражения нервной системы крайне затруднена и возможна лишь в клиниках, имеющих возможность вирусологического и иммунологического исследования. В то же время данные литературы и наш опыт показывают, что ранняя диагностика и своевременно проведенное противовирусное и иммунокорректирующее лечение могут остановить прогрессирование заболевания, генерализацию герпетической инфекции, сохранить больному жизнь. Внедрение в медицинскую практику компьютерной и магнитно-резонансной томографии улучшило диагностику заболеваний нервной системы. При хронических герпетических энцефалитах, энцефаломиелитах обнаруживаются очаги демиелинизации в белом веществе, умеренная внутрижелудочковая гидроцефалия, признаки атрофии головного мозга. Аналогичные изменения характерны для дисциркуляторной энцефалопатии, демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Таким образом, лучевые методы исследования указывают на органическую природу заболевания, но не раскрывают ее характер.

Хронические герпетические поражения нервной системы — это проблема нейроиммунопатологии. Актуальность ее изучения возрастает в связи с неблагоприятным воздействием экологических факторов (авария на ЧАЭС, загрязнение окружающей среды отходами промышленного производства, пестицидами, нитратами и т.д.). У населения Республики Беларусь нарушается система иммунитета, формируется иммунодефицит. Последний приводит к патоморфозу многих заболеваний, в том числе и нервной системы. Опыт двадцатилетней совместной работы сотрудников НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, НИИ эпидемиологии и микробиологии, кафедры патологической анатомии Минского государственного медицинского института (проф. М.К. Недзведь) по проблеме герпетических заболеваний нервной системы послужил основой для написания данных методических рекомендаций.

1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ

Формы взаимодействия вирусов герпеса и организма человека крайне разнообразны. Это касается как локализации процесса (органы, ткани, клетки-мишени), так и остроты его проявления и течения. Вирусы герпеса могут поражать клетки и ткани эктодермального (кожа, нервная система), мезодермального (эндотелий сосудов, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, половых органов, конъюнктивы и роговица глаз), эндоморфного (клетки печени, легких, селезенки, почек и др.) происхождения. Считается, что вирусы простого и опоясывающего герпеса локализуются и размножаются в клетках нервной системы, в частности, в чувствительных ганглиях. Выделяют три стадии развития инфекции с момента достижения вирусом чувствительных ганглиев: инициация латенции, поддержка латентного состояния, когда репликация вируса блокируется, и реактивация вируса. Однако патогенез острой и хронической герпетической нейроинфекции остается неясным.

В настоящее время ряд заболеваний человека с хроническим течением относят к болезням дезадаптации. Считается, что благодаря слаженному взаимодействию нервной, иммунной, эндокринной систем человек постоянно приспосабливается к меняющимся условиям внешней среды, сохраняя при этом гомеостаз. Благодаря структурно-функциональной целостности механизмов адаптации организм адекватно реагирует на сигналы внешней и внутренней среды. Определяющая роль здесь отводится нервной системе. Как известно, головной мозг координирует деятельность и находится в обратной связи с другими системами и их органами. В связи с этим любое функциональное нарушение сказывается на их деятельности, уменьшаются компенсаторные возможности организма. Нарушение регуляции эндокринной системы может явиться причиной развития гипертонической болезни, ИБС, сахарного диабета, изменения всех видов обмена веществ. Нарушение нервной регуляции иммунной системы во многих случаях является причиной развития инфекционных болезней, особенно вирусных (ОРВИ, гриппа, герпетической инфекции и др.). В свою очередь поражения отдельных органов и систем являются причиной дезинтеграции эндокринной, иммунной и нервной систем. Клинически это проявляется синдромом вегетативно-сосудистой дистонии, артериальной гипертонии, функциональными нарушениями нервной системы, аллергическими реакциями. С возрастом резерв прочности механизмов адаптации снижается, меняется отношение к вирусам. Если в здоровом организме присутствие вирусов герпеса постоянно контролируется иммунологически, то у людей с полисистемной патологией иммунологический контроль может нарушаться, создаются условия для хронизации и генерализации инфекции. С этих позиций можно объяснить преобладание острой герпетической инфекции в детском возрасте, которая может быть связана как с первичным иммунодефицитом, так и с вирулентностью вируса, и хроническое течение герпетической инфекции у лиц среднего и пожилого возраста.

Поскольку вирус простого герпеса (ВПГ) почти постоянно персистирует в организме, хронические поражения ЦНС с оригинальной клиникой могут быть идентифицированы как герпесвирусные, если в организме выявляются иммунологические признаки его циркуляции, а также характерные повреждения клеток, тканей, органов или систем. Дело в том, что так называемый острый период в значительном числе случаев протекают субклинически. Отчетливые неврологические проявления герпетической инфекции развиваются в стадии хронического течения процесса. В связи с этим патогенез хронических энцефаломиелитов следует рассматривать в такой последовательности: острый период — прогрессирующее либо рецидивирующее течение. Причем эти периоды развиваются всегда в сочетании с поражением иммунной системы, то есть хроническая герпетическая инфекция ЦНС протекает как неуклонный прогрессирующий вирусиндуцированный иммунодефицит. Эти обстоятельства свидетельствуют о сложности взаимосвязей ВПГ с нервной и иммунной системами организма человека которые проявляются в виде смены причинно-следственных отношений в процессе развития болезни. Патологические процессы такого рода развиваются обычно под непосредственным действием этиологического фактора, в нашем случае — ВПГ. Реже он является «пусковым» фактором патологического процесса в ЦНС. Однако мы полагаем, что и в последнем случае этиологический фактор постоянно оказывает специфическое воздействие на формирование клинической картины и характер течения заболевания.

2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ

Для хронических герпетических энцефаломиелитов характерно подострое или постепенное развитие диффузного воспалительного процесса с распространением по всему длиннику цереброспинальной оси с преобладанием поражения коры мозга, подкорковых и стволовых ядер либо спинного мозга, иногда периферической нервной системы. Продолжительность заболевания составляет от нескольких месяцев до 5 и более лет. Одинаково часто заболевают мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет, 60% — в 30–50 лет.

Заболевание, как правило, развивается у лиц имеющих в анамнезе часто рецидивирующий Herpes labialis, часто болеющих простудными заболеваниями по типу ОРВИ либо страдающих хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, легких, желудочно-кишечного тракта в виде бронхита, пневмонии, панкреатита, гепатита, холецистита, гастрита и колита. В ряде случаев герпетическая нейроинфекция проявляется на фоне системных заболеваний соединительной ткани (ревматизм ЦНС в детстве и хронический ревматоидный артрит, узловая эритема, болезнь Бехтерева), полипоза желудочно-кишечного тракта и геникомастии. Развитию заболевания часто предшествует переохлаждение, стресс.

Начальные проявления болезни могут быть весьма разнообразными. У 30% больных они начинаются с герпесзостерного ганглионита. В некоторых случаях с самого начала превалируют церебральные нарушения. У заболевших отмечается снижение работоспособности и продуктивной деятельности с умеренно выраженным снижением устойчивости и концентрации внимания, трудности абстрагирования, конкретности мышления и умеренного снижения мнемонических процессов. Дебютом заболевания могут быть головокружение с пошатыванием при ходьбе. Иногда заболевание начинается с общеинфекционных проявлений (повышение температуры, головная боль, тошнота). Головная боль, на которую указывают некоторые больные, как правило, не острого характера, без четкой локализации и непостоянная. Постепенно она приобретает упорный характер, становится постоянной, наблюдается сонливость, адинамия. Редко заболевание начинается со снижения зрения с последующим развитием амавроза, что заставляет больных обратиться к врачу уже в первые месяцы. Больные с преимущественным поражением спинного мозга указывают на появление опоясывающих болей в грудном и поясничном отделах позвоночника, на слабость в нижних, реже верхних конечностях, парестезии в них в виде «ползания мурашек», жжения в стопах. Редко больные отмечали начало болезни с нарушения функции тазовых органов.

В развернутой стадии заболевания преобладающими являются пирамидные расстройства в виде геми-, пара- и тетрапарезов. Причем последние развиваются постепенно в нисходящем направлении. Парезы сопровождаются нарушениями чувствительности сегментарного или проводникового типа. Со стороны черепных нервов (ЧН) чаще всего наблюдаются парезы глазодвигательной группы нервов в виде содружественного (расходящегося либо сходящегося) косоглазия, диплопии, птоза и других проявлений наружной межъядерной офтальмоплегии. У некоторых больных развивается амавроз с первичной и вторичной атрофией зрительных нервов, ядерный парез лицевых нервов. Бульбарные расстройства присоединяются значительно позже, как правило, в терминальной стадии заболевания. Постоянно отмечаются признаки орального автоматизма, вплоть до дистанс-рефлекса. Экстрапирамидные расстройства наблюдаются значительно реже в виде адиамии и гиперкинезов в верхних конечностях. Часто отмечается нистагм и атактическая походка. У большинства больных наблюдаются нарушения функции тазовых органов по типу императивных нарушений мочеиспускания. Крайне редко встречается недержание мочи и кала.

Менингеальные симптомы клинически выражены слабо и непостоянны. Однако у 25% имеет место синдром ликворного менингита.

Нейровизуальные исследования (КТ, МРТ) показали, что характерным является атрофия коры мозга со значительным расширением субарахноидальных пространств и диффузным расширением желудочков мозга, перивентрикулярным снижением плотности, что свидетельствует о демиелинизирующем процессе. Часто визуализируются очаги пониженной плотности в лобно-височных, затылочных областях, стволе мозга и мозжечке. У некоторых больных они могут быть мелкими и диффузными. Эти изменения сопровождаются в динамике кистообразованием. Следует полагать, что диагностическая роль нейровизуализирующих исследований возрастает в связи с возможностью неинвазивной дифференциации с объемными и сосудистыми процессами в ЦНС.

В зависимости от последовательности вовлечения различных уровней ЦНС можно выделить синдромы с преимущественным преобладанием церебральных нарушений или спинальных. Последние могут формироваться как в нисходящем, так и восходящем направлении.

2.1. Синдромы с преобладанием церебральных нарушений

Различают энцефаломиелополиракулонеуриты, оптикомиелиты. Начальные неврологические проявления в виде нарушения зрения или речи свидетельствуют о поражении зрительных нервов либо надъядерных структур. Спустя несколько месяцев развиваются парезы конечностей, которые со временем перерастают в тетраплегию. Парезы могут быть как пирамидного характера, так и смешанного спастико-атрофического типа, сопровождаются расстройствами чувствительности по полиневритическому типу. Часто имеют место стволково-мозжечковые нарушения. В терминальной стадии присоединяются бульбарные и дыхательные нарушения. Эти обстоятельства, а также неуклонное прогрессирование заболевания заставляют проводить дифференциальную диагностику с амиотрофическим боковым склерозом.

Для оптикомиелита характерно начало заболевания со снижения зрения, что заставляет больного рано обращаться к окулисту. Развивается атрофия зрительных нервов приводящая к амаврозу, присоединяются пирамидные парезы и параличи конечностей с нарушением функции тазовых органов.

2.2. Синдромы с преобладанием спинальных нарушений

Начальными неврологическими проявлениями являются парезы и парестезии конечностей либо корешковые боли в позвоночнике. Больные часто госпитализируются с диагнозом дискогенного пояснично-крестцового радикулита. В течение нескольких месяцев или лет состояние усугубляется нарастанием парезов, нарушается походка. В развернутой стадии наблюдаются выраженные пирамидные парезы конечностей. Однако они могут не достигать степени паралича даже в терминальной стадии. В этот период развиваются нарушения на уровне ствола мозга в виде парезов глазодвигателей, лицевого нерва и бульбарной группы ЧН. Больные погибают от спинальных нарушений дыхания.

Здесь наблюдаются нисходящий и восходящий типы распространения патологического процесса. При нисходящем энцефаломиелите заболевание начинается со слабости в верхних конечностях или опоясывающих болей в грудном отделе позвоночника. Постепенно нарастает слабость в руках и появляется в ногах. Парезы носят смешанный характер и могут сопровождаться нарушениями чувствительности чаще сегментарного типа. Появляются тазовые нарушения. При восходящем энцефаломиелите характерно начало заболевания со слабости и онемения в нижних конечностях, болей в поясничной области, жжения в стопах. Парезы носят пирамидный характер и сопровождаются нарушениями чувствительности проводникового типа. Довольно рано присоединяются нарушения функции тазовых органов в виде императивных позывов на мочеиспускание, затем появляются парезы глазодвигателей, бульбарные нарушения.

Также может наблюдаться синдром диссеминированного миелита. Патологический процесс ограничивается преимущественным поражением спинного мозга. В таких случаях наблюдаются парезы конечностей смешанного характера с нарушением функции тазовых органов, энцефалитические признаки выражены минимально.

2.3. Течение заболевания

Выделяют три типа течения заболевания:

- прогрессирующее;
- рецидивирующее с постепенным прогрессированием заболевания;
- рецидивирующее со стабилизацией патологического процесса.

При прогрессирующем течении заболевания не наблюдается остановки патологического процесса: к выраженным парезам и параличам конечностей присоединяются парезы бульбарной группы ЧН и спинальные нарушения дыхания. Длительность заболевания составляет от нескольких недель до двух лет. У 30% больных присоединяется генерализованная герпетическая инфекция, в результате которой больные погибают. При рецидивирующем течении с постепенным прогрессированием заболевания идет нарастание неврологического дефицита при каждом последующем рецидиве, между рецидивами состояние относительно стабильное. Такое течение можно объяснить активизацией вирусного процесса на фоне иммуносупрессии под воздействием различных неблагоприятных факторов, таких как ОРВИ, переохлаждение, физическая нагрузка, стресс. При рецидивирующем течении со стабилизацией патологического процесса каждый последующий рецидив не сопровождается нарастанием неврологического дефицита, больные между рецидивами чувствуют себя удовлетворительно и продолжают трудовую деятельность, то есть эти рецидивы можно рассматривать как декомпенсацию, спровоцированную перечисленными выше факторами.

3. ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Серологическая диагностика

Серологическая диагностика направлена на обнаружение специфических для ВПГ-1, ВПГ-2, вируса варицеллы-зостер (ВВЗ) антигенов и антител к ним. Исследования проводятся на коммерческих тест-системах в соответствии с прилагаемыми к ним инструкциями. К методам серологической диагностики относятся: метод флуоресцирующих антител (МФА, прямой и непрямой варианты) и иммуноферментный анализ (ИФА).

3.1.1. Метод флуоресцирующих антител (непрямой вариант)

Принцип теста основан на специфическом взаимодействии антигенов вирусов (ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ) с антителами к ним, содержащимися в сыворотке крови или спинномозговой жидкости (СМЖ).

Схема исследования:

- приготовление исходных рабочих растворов;
- постановка реакции;
- учет результатов.

Постановка реакции:

- на предметном стекле делается мазок крови или СМЖ;
- высушенный мазок фиксируется в охлажденном ацетоне 10 мин;
- на мазок наносят 30 мкл раствора антигерпетических антител и помещают его во влажную камеру;
- через 20 мин мазок промывают в дистиллированной воде;
- наносят 30 мкл антител, меченных флуоресцеинизотиоционатом (ФИТЦ);
- мазки промывают через 20 мин в дистиллированной воде, высушивают;

– на высушенное стекло наносят каплю монтирующей жидкости, мазок накрывают предметным стеклом и микроскопируют в люминесцентном микроскопе.

Учет результатов.

Результат считается положительным при наличии в поле зрения не менее 3 клеток со свечением, характерным для ВПГ (свечение очагов в виде «глыбок» в ядрах и свечение в околядерной области цитоплазмы).

3.1.2. Метод иммуноферментного анализа

Для исследований используют иммуноферментную тест-систему, предназначенную для диагностики первичной текущей инфекции, вызванной ВПГ, и основанной на выявлении вирусоспецифических иммуноглобулинов G с низкой авидностью, образующихся в начале иммунного ответа при размножении вируса в организме и сохраняющихся в течение 1–2 мес. Материалом для проведения анализа служат кровь и СМЖ пациентов.

Схема исследования:

- приготовление исходных рабочих растворов;
- постановка реакции;
- учет результатов.

Постановка реакции:

- в лунки 96 луночных планшетов вносятся исследуемые сыворотки, СМЖ и контрольные образцы;
- планшеты инкубируются при 37° С;
- после инкубации планшеты промывают;
- во все лунки вносят раствор конъюгата;
- планшеты инкубируют при 37° С;
- после инкубации планшеты промывают;

– во все лунки вносят раствор субстрата.

Учет результатов.

Учет результатов реакции проводят спектрофотометрически при длине волны указанной в инструкции прилагаемой к набору.

3.2. Молекулярно-биологическая диагностика

Используется в комплексе с другими лабораторными методами, а также в соответствии с клинической картиной. Методы молекулярной биологии основаны на выявлении генетического материала (ДНК) возбудителя (ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ) в СМЖ пациентов. В настоящее время в клинической лабораторной практике при диагностике герпетических энцефаломиелитов широко используется полимеразная цепная реакция (ПЦР).

3.2.1. Этапы постановки ПЦР

1. Выделение ДНК из СМЖ.
2. Постановка ПЦР.
3. Анализ продуктов ПЦР.

Стандартный анализ проводили в объеме 100 мкл по следующей прописи:

	объем	конечная концентрация
H ₂ O	64,0 мкл	
10 × ПЦР-буфер	10,0 мкл	1×
2,5 ммоль dНТФ-Mix	4,0 мкл	0,2 ммоль
праймер 1,25мкмоль (s)0,5 мкл		0,25 мкмоль
праймер 2,25мкмоль (as)0,5 мкл		0,25 мкмоль
MgCl ₂ 25 ммоль	10,0 мкл	2,5 ммоль
Таq-полимераза	1,0 мкл	2,5 ЕД
ДНК + H ₂ O	10,0 мкл	0,5 мкг

Праймеры: KS30 5' TTCAAGGCCACCATGТАCTACAAAGACGT — 29 МЕР;
KS31 5' GCCGТАAAACGGGGACATGTACACAAAGT — 29 МЕР.

Данная пара праймеров гомологична участку ДНК, кодирующего гликопротеид В (gВ) ВПГ-1 и ВПГ-2.

Программа ПЦР:

1,5 мин 93° С
1,5 мин 55° С 35 циклов
1,5 мин 72° С
4° С

Анализ продуктов ПЦР проводили электрофоретически в 1,5% агарозном геле. Проба считалась положительной, если в ней выявлялись фрагменты одного размера с положительным контролем.

Стратегия лабораторной диагностики энцефаломиелитов должна строиться исходя из клинических симптомов, наблюдаемых у пациента. При развитии церебральной симптоматики необходимо при поступлении пациента в стационар провести исследование СМЖ на наличие антигена ВПГ-1, ВПГ-2; антител IgG к ВВЗ (при хронике); низкоавидных антител к ВПГ-1, ВПГ-2; ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ. Для этого забирают 1–2 мл СМЖ. Дополнительно исследуется кровь больного, для чего забирают 2–3 мл крови с гепарином и такой же объем без гепарина. При невозможности исследования крови на антиген ВПГ-1, ВПГ-2, проводят повторный забор крови через 10–12 дней и определяют динамику нарастания титров антител (класса IgG — при хроническом течении).

3.3. Оценка иммунного статуса

Изучение иммунопатогенеза заболеваний ЦНС, вызванных или осложненных герпетической инфекцией, представляет особую сложность. Известно, что основой для развития герпетической инфекции является вторичный иммунодефицит (ВИД), который в то же время может быть причиной нарушения нейрорегуляции (в силу взаимосвязей иммунной и нервной систем) и развития тяжелых заболеваний. Переход герпетической инфекции из острой фазы в латентную определяется развитием иммунных процессов в организме, благодаря чему снижается размножение вируса в коже, уменьшается сигнал и клетки ганглия становятся нечувствительными к инфекции.

Доказано, что при хронической герпесвирусной инфекции формируется пожизненная иммуносупрессия, поскольку эти вирусы способны к длительной персистенции в клетках иммунной системы.

Вирусы герпеса размножаются в полиморфноядерных лейкоцитах, моноцитах, Т-лимфоцитах, эритроцитах, тромбоцитах. Размножение в полиморфноядерных лейкоцитах, моноцитах, макрофагах защищает вирус от факторов гуморального иммунитета и создает реальные предпосылки для последующей диссеминации. Макрофаги периферической крови и различных органов поглощают как свободные вирусные частицы, так и инфицированные клетки крови. Однако абсолютной защиты макрофаги не дают, что также способствует персистенции ВПГ. Активность макрофагов, вирусной инфекции и доставка вирусоспецифического антигена В-лимфоцитам на индуктивной стадии герпеса определяет резистентность организма к этой инфекции. Основную защитную функцию в борьбе с рецидивами герпеса выполняют Т-лимфоциты и их субпопуляции, осуществляющие свои эффекторные функции через сложную цепь иммунологических взаимодействий, определяющих в конечном счете течение инфекции, а также связанного с ней поражения нервной системы. От продукции В-лимфоцитами антител и от взаимодействия Т-лимфоцитов с инфицированными клетками зависит развитие и состояние приобретенного иммунитета.

При нарушениях иммунного статуса герпетическая инфекция характеризуется более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией. Риск развития острой герпетической инфекции значительно возрастает у лиц с выраженным ВИД. Вирусы герпеса не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток, что способствует развитию ВИД, поддерживая длительную персистенцию. Возникает замкнутый круг, выйти из которого можно лишь восстановив способность иммунной системы к адекватному ответу на инфекцию.

Таким образом, существует своеобразный треугольник (иммунная система — нервная система — вирусная инфекция), который и определяет иммунопатогенез герпес-вирусных заболеваний. Изучение иммунопатогенеза герпес-вирусных поражений нервной системы и адекватная оценка иммунологических нарушений у каждого больного важны для включения в традиционную терапию курсов иммунокоррекции и иммунореабилитации и прогноза заболевания.

Как показывает опыт клинических иммунологов, спектр иммунологических методов должен быть достаточно широким (в разумных пределах), охватывающим основные патогенетические этапы развития иммунного ответа с учетом новейших достижений теоретической иммунологии.

Рекомендуется использовать методы количественной и функциональной оценки Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций, В-лимфоцитов, гранулоцитов. В частности, для определения количества популяций и субпопуляций лимфоцитов можно использовать иммунофенотипирование с помощью моноклональных антител, классический метод розеткообразования либо иммунофенотипирование с помощью диагностикумов, сочетающих оба эти метода. Функциональная характеристика исследуемых клеток включает оценку пролиферативной активности лимфоцитов на соответствующие митогены, продукции цитокина воспаления Т-лимфоцитами в реакции торможения миграции гранулоцитов, продукции В-лимфоцитами иммуноглобулинов классов М, G, А, спонтанного и активированного кислородного метаболизма гранулоцитов в НСТ-тесте, а также уровня циркулирующих иммунных комплексов. Необходим подсчет количества лейкоцитов и общих лимфоцитов для расчета абсолютных значений Т- и В-лимфоцитов.

Показатели иммунного статуса, полученные при исследовании здоровых доноров и больных энцефаломиелитом, приведены в **табл. 1**.

Иммунный статус при герпетических энцефаломиелитах

Показатели иммунного статуса	Здоровые доноры М ± m	Энцефаломиелит М ± m
Лейкоциты	7,30 ± 2,12	6,77 ± 2,19
Лимфоциты, %	28,58 ± 1,54	34,70 ± 9,29
Лимфоциты, абс.	1,50 ± 0,10	2,26 ± 1,01
Т-лимфоциты, %	66,73 ± 1,85	73,10 ± 5,80
Т-лимфоциты, абс.	1,00 ± 0,008	1,66 ± 0,74
Т-ранние/хелперы, %	39,64 ± 2,50	38,30 ± 9,18
Т-ранние/хелперы, абс.	0,60 ± 0,29	0,85 ± 0,43
Т-восст./супрессоры%	42,30 ± 0,59	55,90 ± 8,93
Т-восст./супрессоры, абс.	0,63 ± 0,05	1,29 ± 0,60
Индекс супрессии	0,97 ± 0,06	0,69 ± 0,20
Лейко-Т-клеточный индекс	5,55 ± 0,33	5,04 ± 2,20
В-лимфоциты, %	6,14 ± 0,46	6,91 ± 2,9
В-лимфоциты, абс.	0,092 ± 0,001	0,16 ± 0,10
IgG	13,53 ± 0,94	14,18 ± 2,90
IgA	2,51 ± 0,21	1,92 ± 0,44
IgM	1,03 ± 0,09	1,32 ± 0,34
НСТ-тест	0,65 ± 0,07	0,68 ± 0,09
Реакция пролиферации	1,46 ± 0,05	1,44 ± 0,35
РТМГ	55,60 ± 3,13	74,70 ± 10,3
ЦИК	123,00 ± 6,68	105,60 ± 20,13

Отмечена тенденция к увеличению содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов с супрессорной активностью, снижения индекса супрессии (соотношение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов). Наиболее выражено усиление продукции цитокина воспаления, определяемого в реакции торможения миграции лейкоцитов.

Изменилась функциональная активность гранулоцитов, а именно спонтанный и активированный метаболизм этих клеток (снижение исходного уровня и резерва активации либо резкое усиление резерва).

Следует отметить, что само по себе снижение или повышение одного или нескольких показателей не характеризует состояние иммунной системы человека, так как ее оптимальная работа достигается за счет определенного баланса отдельных компонентов (иммунокомпетентные и вспомогательные клетки, их функциональная активность), который описывается количеством взаимосвязей между ними. Корреляционный анализ параметров иммунного статуса больных энцефаломиелитом и доноров свидетельствует о выраженных различиях количества и направления взаимосвязей в сравниваемых группах, что доказывает развитие дисбаланса иммунной системы при данной патологии.

Выявленные нарушения иммунного статуса регистрируются в фазе рецидива и ремиссии заболевания, что обуславливает длительную персистенцию вируса герпеса в организме и тяжесть нейропатологии.

3.4. Исследование спинномозговой жидкости

Для диагностики хронических энцефаломиелитов обязательным является исследование СМЖ. Определяется содержание общего белка унифицированным сульфосалициловым методом, подсчитывается цитоз в камере Фукса — Розенталя, который выражается количеством клеток на литр. В случае необходимости измеряется уровень глюкозы, хлоридов, ставится реакция Ланге, определяются иммуноглобулины А, G, М, противовоспалительный фактор ФНО- α .

По нашим данным, в СМЖ у половины больных с хроническим герпетическим энцефаломиелитом определяется тенденция к нарастанию уровня белка от 0,4 до 4,0 г/л и формированию белково-клеточной диссоциации, цитоз лимфоцитарного характера, который колеблется в пределах от 4×10^3 /л до 400×10^3 /л.

Иммуноглобулины в СМЖ определяются иммуноферментным методом. При хроническом герпетическом энцефаломиелите выражено повышение IgG при нормальном содержании IgA и IgM.

При микроскопическом исследовании мазков из осадка СМЖ, окрашенных азур-эозином по методу Романовского в лимфоцитах отмечалась гиперхромия и увеличение ядра, его вакуолизация, уменьшение или исчезновение цитоплазмы (феномен тутовой ягоды). Эти изменения указывают на вирусное (герпетическое) поражение лимфоцитов.

В некоторых случаях в СМЖ определяется повышенный титр антител к нервной ткани, в частности, к основному белку миелина.

3.5. Морфологическая диагностика герпетических энцефаломиелитов

Морфологическая диагностика энцефаломиелитов герпетической природы основывается на выявлении признаков воспалительного процесса, который может быть острым и хроническим.

Общим микроскопическим признаком как острого, так и хронического воспалительного процесса вирусной этиологии является появление круглоклеточных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоцитов и небольшого количества плазматических клеток. В инфильтратах могут встречаться макрофаги и небольшое количество нейтрофилов. Преобладание нейтрофилов в воспалительном инфильтрате для вирусного поражения нехарактерно. Указанные инфильтраты располагаются в основном вокруг кровеносных сосудов, образуя периваскулярные муфты различной степени выраженности. Массивные инфильтраты более характерны для острого процесса, чем для хронического. В последнем случае лимфоциты и плазматические клетки располагаются небольшими группами вблизи сосудов в пространствах Вирхова — Робена или диффузно в нервной ткани отдельными лежащими клетками.

Для острого процесса характерно появление очагов некроза и кровоизлияний. Некрозы при герпетической инфекции достаточно типичны по своей морфологической картине и принципиально отличаются от некрозов нервной ткани ишемической природы, в которых гибнут все клетки (нейроны и макроглия) и мертвый участок становится бесклеточным. В дальнейшем в таких некрозах начинаются процессы энцефаломалиции и появляются макрофаги, поглощающие продукты распада нервной ткани — зернистые шары. В некрозах герпетической природы в участках мертвой ткани появляется большое количество клеток: лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, клетки макроглии. Вследствие этого погибший участок приобретает повышенную клеточность, что нередко при КТ и ЯМР трактуется как проявление опухолевого процесса. Кровоизлияния носят преимущественно периваскулярный характер и располагаются вокруг сосудов микроциркуляторного русла. В последних микроскопически отмечается пролиферация эндотелиальных клеток.

Некрозы при остром воспалении обычно сопровождаются процессами вторичной демиелинизации вокруг участков мертвой ткани, нередко с образованием миелиновых шаров. Воспалительные изменения при острых герпетических миелорадикулоневритах, как правило, имеют очаговый характер и с одинаковой частотой встречаются как в сером, так и белом веществе спинного мозга. Практически всегда в воспалительный процесс вовлекается мягкая мозговая оболочка, которая также инфильтрируется лимфоидными и плазматическими клетками. Подобные инфильтраты и описанные некрозы возникают при остром процессе по ходу корешков и нервов.

При хроническом воспалении герпетической этиологии выявляются признаки длительно текущего воспаления, характеризующегося появлением участков склероза в мягкой мозговой оболочке, периваскулярного склероза в веществе спинного мозга и нервов, нередко с полной облитерацией субарахноидального пространства. Наряду со склерозом развивается очаговый или диффузный клеточный или волокнистый глиоз, появляются мелкоглыбчатые или пылевидные кальцификаты. В периферических нервах и корешках отмечается выраженный склероз эндо- и периневрия. При обострении воспалительного процесса (рецидивирующие формы) на фоне указанных изменений могут возникать небольшие очаги некрозов нервной ткани.

Так как вирус простого герпеса относится к ДНК-вирусам, наиболее типичные изменения возникают в ядрах всех клеток нервной ткани как нейроэктодермального (нейроны, астроциты, олигодендроглиocyты, эпендимоциты), так и мезенхимального происхождения (микроглиocyты, эндотелиocyты, фибробласты, гистиocyты, лимфоциты). Указанные изменения заключаются в трансформации ядер клеток и появлении герпетических вирусных включений, которые являются морфологическими маркерами герпетической инфекции. В результате репродукции ВПГ ядра пораженных клеток увеличиваются в размерах в 4–6 раз по сравнению с нормой и становятся гиперхромными (герпетическое включение I типа). Ядрышко и хроматин при этом не идентифицируются. Затем в таком ядре появляются вакуоли (переходный тип) и постепенно ядро превращается в крупный пакет вакуолей, в центре которых определяется базофильная сердцевина (включение II типа). Цитоплазма вокруг пакета вакуолей подвергается лизису и полностью исчезает, вследствие чего измененное ядро свободно располагается среди других клеток (феномен «тутовой ягоды»). Подобная трансформация ядер приводит к появлению второго важного диагностического признака — полиморфизма ядер пораженных клеток, отражающего динамику патологического процесса. При остром течении герпетического миелорадикулоневрита преобладают включения I типа, при хроническом — II типа и феномен «тутовой ягоды».

4. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ

Согласно современным представлениям о патогенезе хронических герпетических энцефаломиелитов, лечение больных должно начинаться как можно раньше, быть комплексным, дифференцированным с учетом данных проведенных вирусологических, иммунологических, параклинических методов исследования. Одним из важных принципов является определение целесообразности назначения противовирусных химиопрепаратов. По нашему мнению, они показаны, когда в клетках крови и/или СМЖ больных с помощью ИФА и ПЦР обнаруживаются антигены вируса Herpes simplex либо его фрагменты. В данном случае рекомендуются следующие препараты:

1. Ацикловир (зовиракс, виролекс). Применяется внутривенно в дозе 10–15 мг/кг веса пациента, каждые 8 ч, в течение 10–14 сут. Выпускается во флаконах по 250 мг. Ацикловир в таблетках по 400–800 мг принимают 5 раз в день каждые 4 ч, в течение 10–14 дней.

2. Бонафтон — таблетки по 0,1 г. Принимать после еды 3–4 раза в день, в течение 7–10 дней.

3. Алпизарин — таблетки по 0,1 г. Принимать после еды 3–4 раза в день, в течение 5–10 дней.

Выбор антивирусного препарата и способ его введения должны определяться лечащим врачом с учетом общего состояния больного, наличия сопутствующих заболеваний и возможности медицинского обеспечения.

Определяющим принципом в лечении больных хроническим герпетическим энцефаломиелитом является правильный выбор иммунокорректирующей терапии. Она должна быть направлена на нормализацию клеточных и гуморальных звеньев как специфического, так и неспецифического иммунитета, активацию интерфероновой защиты. Включение иммуномодулирующих препаратов в комплексную терапию заболеваний ЦНС, протекающих в сочетании с вторичной иммунной недостаточностью, позволяет добиться хорошего клинического эффекта. По данным отечественных и зарубежных исследований, до 30% больных с различной нозологией нуждаются в назначении иммунокоррекции и иммунореабилитации. Поскольку ВИД представляет собой клинико-иммунологический синдром (совокупность патогенетически взаимосвязанных клинических и лабораторных признаков-симптомов), при назначении иммуномодуляторов следует ориентироваться как на иммунограмму, так и на клиническую картину заболевания. Практический опыт свидетельствует, что при наличии клинических признаков ВИД снижение иммунологических показателей ниже нормативных значений выявляется у 60–70% пациентов, у остальных они остаются в пределах нормативных значений или повышаются. Вторую группу пациентов относят условно к функциональным ВИД, и она также требует применения иммуномодулирующих препаратов. В этом случае назначение иммуномодуляторов повышает показатели иммунного статуса, что свидетельствует о переходе клеток-эффекторов в новое функциональное состояние, способствующее развитию клинического эффекта. Для выявления изменений в том или ином звене иммунной системы оправдано также использование двух-трех показателей, достаточных для выявления сути патологического состояния. Как показали наши исследования, такими показателями для хронических энцефаломиелитов герпесвирусной этиологии являются количество и функциональная активность Т-лимфоцитов в реакциях пролиферации и торможения миграции гранулоцитов (продукция цитокина воспаления), а

также функциональная активность гранулоцитов (в НСТ-тесте) и содержание иммуноглобулинов G, A, M.

В качестве иммунозаместительной терапии рекомендуется:

1. Противогерпетический иммуноглобулин — 1,5–3,0 мл в ампулах, вводится внутримышечно по 3,0–6,0 мл каждый день или через день, в течение 5–10 дней.

2. Сандоглобулин — флаконы по 1–12 г. Вводится внутривенно из расчета 0,2–0,8 г на 1 кг веса, растворяется в 0,85% растворе хлористого натрия или 5% растворе глюкозы, ежедневно, в течение 2–5 дней.

Эффективность иммуноглобулинов связана не только с блокирующим действием на антигены ВПГ, но и иммуностимулирующим действием на организм.

Для лечения герпетической инфекции нервной системы рекомендуется в сочетании с антивирусной терапией применять интерфероны по общепринятой схеме и ликопад, который хорошо зарекомендовал себя в иммунокоррекции при различных заболеваниях, в том числе при герпесе. Интерфероны оказывают не только противовирусное, но и иммуномодулирующее действие. Интерферон вводится внутримышечно в дозе 1–3 МЕ в течение 5–10 дней. При герпесвирусных поражениях нервной системы рекомендуются индукторы интерферона:

1. Циклоферон — в ампулах по 2,0 мл 12,5% раствора или флаконы по 250 мг. Вводится внутримышечно по 250 мг по схеме: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й дни.

2. Неовир — ампулы по 2,0 мл 12,5% раствора. Вводится внутримышечно по 2,0–4,0 мл с интервалом 16–24 ч 3 инъекции, затем еще 3 инъекции с интервалом 48 ч.

Введение индукторов интерферона можно сочетать с ацикловиром. При введении интерферонов может наблюдаться подъем температуры тела на 1–2° С, что не является противопоказанием для продолжения лечения. В качестве индуктора интерферона используют также дибазол, который принимают внутрь по 0,005 три раза в день в течение 2 недель.

Иммуномодулятор ликолипид является синтетическим производным мурамилпептида.

При легком и среднетяжелом течении заболевания ликолипид назначали по схеме 2 таблетки (по 1 мг) 2 раза в день сублингвально, при тяжелом течении заболевания — по 2 таблетки (по 1 мг) 3 раза в день сублингвально или 1 таблетка (по 10 мг) per os за 15 мин до еды. Для профилактики рецидивов герпетических поражений нервной системы повторять курс ликолипида (1 мг) по 2 таблетки утром натощак сублингвально в течение 10 дней через 2–3 недели после основного курса. В случаях тяжелого течения заболевания проводить повторный курс лечения ликолипидом в указанных выше дозах через 5–7 дней.

Включение ликолипида в комплексную терапию герпетических поражений нервной системы позволяет добиться сокращения сроков лечения, снижения дозы и длительности применения дорогостоящих противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир). Ликолипид зарекомендовал себя в качестве доступного, эффективного иммуностропного лекарственного средства, не дающего побочных эффектов. Это позволяет рекомендовать его к использованию в комплексной терапии герпетических поражений нервной системы.

Другие препараты с иммуномодулирующими свойствами, которые применяются в практическом здравоохранении, представлены в **табл. 2**.

Иммуномодуляторы: происхождение и механизм действия

Происхождение иммуномодуляторов	Название иммуномодулятора	Механизм действия
Эндогенные: гормоны тимуса препараты из костного мозга интерлейкины, лимфокины, монокины, интерфероны	Т-активин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин миелопид беталейкин, ИЛ-2, на основе интерферона:*реаферон, реальдирон, велферон, виферон; на основе интерферона:*бетаферон, ферон, гаммаферон	активация Т-звена иммунитета активация В-звена иммунитета мишени: костный мозг, макрофаги, естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты
Экзогенные природного происхождения: растительные, бактериальные, грибковые	иммунал, эсберитокс, эстифан, адаптогены (элеутерококк, женьшень, золотой корень, левзея, календула, алоэ и др.); бестатин, ОК-432, глимурид, нуклеинат натрия, лентинан	стимулируют неспецифическую резистентность

Происхождение иммуномодуляторов	Название иммуномодулятора	Механизм действия
Экзогенные синтетического происхождения: химически чистые аналоги веществ эндогенного происхождения	ликопид	восстанавливает три основных звена иммунитета (фагоцитоз, клеточный и гуморальный), стимулируя активность моноцитов/макрофагов и цитокиновую сеть
	полиоксидоний	действует преимущественно на моноцитарно-макрофагальную систему, а также на иммунокомпетентные клетки
	иммунофан	основная мишень — Т-лимфоциты
	тимоген	Т-звено

*эти интерфероны применяют при герпетической инфекции

Перспективным является использование в качестве иммуномодулятора низкоинтенсивного лазерного излучения по методике надвенозного, внутривенного облучения крови, а также ультрафиолетовое облучение крови.

При отсутствии эффекта от проводимой противовирусной и иммуннокорректирующей терапии в некоторых случаях можно использовать плазмаферез, особенно при прогрессировании процесса с развитием бульбарных нарушений.

Из патогенетических методов лечения особое значение имеют препараты, улучшающие микроциркуляцию, предупреждающие гипоксию тканей, нормализующих систему гемостаза. Препаратами выбора являются:

1. Актовегин — в ампулах по 80, 200 и 400 мг. Назначается внутривенно капельно по 250 мл 10% или 20% раствора ежедневно, в течение 8–10 дней.

2. Эмоксипин — в ампулах по 1,0 мл 0,1% раствора. Вводится внутривенно капельно по 4,0–5,0 мл на физиологическом растворе или растворе Рингера.

3. Гепарин — по 5000–7000 ЕД или фраксипорин по 0,5–1,0 мл. Назначается подкожно в брюшную стенку в течение 5–6 дней.

4. Антиоксидантный комплекс (витамины А, С, Е) — тривит, аэвит, антиоксикапс по 1 драже (капсуле) 2 раза в день.

Для этих же целей рекомендуется гипербарическая оксигенация. Она предупреждает гипоксию, нормализует окислительно-восстановительные процессы в тканях. В стадии стабилизации процесса и начала регресса неврологических симптомов показан прием ноотропов (пирацетам, аминалон), препаратов стабилизирующих обмен веществ (ретаболил, милдронат). Важным принципом лечения и реабилитации больных является ограничение двигательного режима, что необходимо учитывать при назначении кинезотерапии, массажа. При выраженных двигательных нарушениях необходимо начинать с активных движений в непораженных суставах и мышц и пассивных движений в парализованных конечностях. Для стабилизации процесса нужно мобилизовать защитные силы организма рациональной психотерапией, полноценным питанием с соблюдением щадящего режима. Любые отрицательные эмоциональные эксцессы, физические нагрузки могут неблагоприятно сказаться на течении заболевания. Важна профилактика сезонных вирусных инфекций (ОРВИ, гриппа), которые могут ухудшить состояние больного.