



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №5

**Вирусни невроинфекции – диагноза,
диференциална диагноза, лечение.**

Проф. Д-р Цеца Дойчинова

Вирусни невроинфекции патогенеза

- Важен фактор-способност на вирусите да се размножават извън нервната тъкан – в т.н. превиремична фаза
Следва стадий на виремия-дисеминация в органи – проникване в ЦНС
Ентеровируси - по-често менинги
Тогавируси – по-често моз.вещество

Вирусни невроинфекции патогенеза

Вируси—колонизиране на мукозните
повърхности на гостоприемника

Бариери пред вирусите:

1/ кожа, мукоза

2/ мукоцилиарни вълси

3/ стомашна киселинност

4/ секреторни IgA

5/ ретикулохистиоцитарна с-ма

6/ неуточнени физиологични
бариери на ЦНС

Вирусни невроинфекции патогенеза

Виремия и инвазия в ЦНС-възможности

- 1/ лимфна тъкан—
ч.дроб,слезка,л.възли
от РЕС—виремия(ентеровируси)
- 2/ асоцииране с определени
клетки,напр.
лимфоцити и моноцити—
предпазване от фагоцитоза,от
неутрализиране от цир-

кулиращи антигоди и от

Вирусни невроинфекции патогенеза

- Инвазия—механизми:
 - директно през ендотелиалните клетки на мозъчните капиляри главно на КЛБ, т.е достигането на вирусите до ЦНС става основно по хематогенен път
 - през епитела на plexus chorioideus до епендимните клетки

Вирусни невроинфекции патогенеза

Разпространение на вирусите в ЦНС

Вируси в ЦНС—възпалителен отговор—
натрупват се сенсibiliзирани L_y —
освобождават инфламаторни цитокини
 $TNF-\alpha, IL-8, IL-6, INF-\gamma, IL-1\beta$ —променена
пропускливост на КЛБ—проникване на
кръвни белтъци, вкл. Ig в ликвора—в
ЦНС започва синтез на IgG

Вирусни невроинфекции патогенеза

- Съществува и невронален начин на разпространение на вирусите, което става по дължината на аксона.
- Патологични ефекти от проникналите вируси:
 - 1/ деструкция и фагоцитоза на неврони
 - 2/ демиелинизация
 - 3/ възпалителен оток с повишено интра-краниално налягане
 - 4/ съдови лезии в някои случаи

Вирусни невроинфекции патогенеза

За освобождаване на ЦНС от вируса значение има имунният отговор. Т-клетъчният имунен отговор се явява по-важен от В-клетъчния (образуване на антитела). Неуспешен имунен отговор може да е резултат от имунологичен толеранс, имунен дефект при болния или способност на вируса да избегне имунната атака. Понижен КМО-хронични инфекции (VZV, цитомегаловирус, аденовирус, морбиллозен вирус).

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Ентеровирусни менингити

Причиняват се най-често от Коксаки и ЕСНО вируси и са най-разпространените с вирусна етиология, основни представители на първичните вирусни невроинфекции.

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Коксаки серозен менингит

Причинител - по-често Коксаки А

Възраст - предимно детска

Начало - остро, с характерни за инфекция на ЦНС синдроми; по-рядко - инекция на конюнктивите, атаксия, тремор, парези на ЧМН, промени в съзнанието до сопор

Хепато-спленомегалия, лимфаденопатия

Епидемична миалгия, херпангина

Двуфазна t вълна, протрахиран ход на заболяването

По-изразена Ly-Mo плеоцитоза

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Коксаки серозен менингит

Коксаки В – по-често менингоенцефалит
и енцефалит

Начало - остро, t, главоболие, повръщане,
МРС, психомоторна възбуда,
гър-

чове, кома, засягане на ЧМН,

атак-

сия, дихателни и сс нарушения

Възможен летален изход

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

ЕСНО –серозен менингит

Най-честа проява на ЕСНО вирусната
инфекция. Протичане - по-леко в
сравнение

с Коксаки. Интоксикационен, МРС, но и
об-

ривен синдром – рубеоло – морбило - и
по-

рядко скарлатиноподобни обриви.

Ликворен синдром - по-слабо изразен

Протичане – безсимптомно

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Може да се наблюдават преходни
Мозъчно-

едемни прояви – парези на ЧМН,
пирамидни

белези. При деца заболяването може да
започне с епилептиформени гърчове, а
при

по-големи и възрастни – с разностепенни
промени в съзнанието – от обнубилацио
до

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

При лумбална пункция ликворът е бистър
под повишено налягане с умерена Ly-Mo
ци

тоза и нормална или леко изразена
протеи-

норахия – рядко повече от 1,0г/л.

Нормална

ликворна захар.

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Лимфоцитарен хориоменингит(лхм)

Причинител-Lymphocytic choriomeningitis
virus - род Arenavirus,РНК
вирус, със сложен антегенен строеж,
относително стабилен във външна
среда, предизвиква заболяване у хора и
животни – бели мишки, плъхове, морски
свинчета.

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

ЛХМ е зооантропоноза.

Източник – сиви мишки, плъхове и кучета

Вирусът се отделя във външната среда
чрез урината и изпражненията на
животните

Механизъм на заразяване –
алиментарен,

контактно-битов и по-рядко въздушно-
капков. Зимно-пролетна сезонност,

споради

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Начало-остро, интоксикационен с-м,
силно
главоболие, ретробулбарни болки, инекц-
ция на конюнктивите, лимфополиадения,
MPC (продължителен), двувълнова t
крива,
психични смущения, адинамия, възможни
са
енцефалитни прояви по време на II-та t
вълна.

Продължителен пикворен синдром

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Заболяването се среща като няколко кли-
нични форми: грипоподобна,
менингоинце-
фалитна, миелитна.

При всички посочени форми
заболяването
протича доброкачествено

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Ликворът изтича под повишено налягане
и е с 90-100% L_{γ} плеоцитоза, умерена
про-

теинорахия и нормална ликворна захар.

Ликворният синдром се задържа
положите-

лен дълго след клиничното оздравяване.

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Други първични вирусни енцефалити

- ▶ кърлежов (далекоизточен) - доказан в България
- ▶ двувълнов менингоенцефалит - доказан в България
- ▶ японски енцефалит - в югоизточна Азия
- ▶ западнонилски енцефалит - в България
доказани антители
- ▶ енцефалит Сен-Луи - в Америка

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Вторични серозни менингити и менингоенцефалити

Паротитен менингит

- най-честият вторичен серозен менингит
- начало - 5-6 дни след началните прояви на паротита
- температура, повръщане, главоболие
- МРС
- характерна ликворна находка, но ликвора може да е мътен
- рядко енцефалити и фатален изход
- самоограничаващо се заболяване
- благоприятна прогноза
- препоръчително ЕЕГ изследване

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Грипен менингоенцефалит

**Усложненията на ЦНС при грип се
дължат**

**На грипен вирус А2 и по-рядко на А1,
В и С**

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

Вирусът попада в богато
кръвоснабдените

отдели на нервната система –
мезенцефалон, хипоталамус и др,
натрупва се в мозъчните тъкани,
започва да се размножава и да отделя
токсични продукти. Те повишават
проницаемостта на мозъчните съдове и
оттук се включва патогенезата на
МОЗЪЧНИЯ ОТОК.

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

- начало - по време на грип или след 1-2 афебрилни дни
- менингит, радикулит, полиневрит, диенцефалит, ганглиолит
- грипен вирус тип А - енцефалит и арахноидит
- грипен вирус тип В - периферна нервна система

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

- честота на грипните усложнения - 0,01-0,05 до 0,3%
- тежко протичане - t, силно главоболие, повръщане, бълнуване, МРС, огнищна симптоматика, гърчове, помрачено съзнание, кома със смъртен изход (особено при деца и възрастни)
- ликвор - оскъдна находка, но се откриват еритроцити, преминали per diapedesem

Вирусни невроинфекции -клинично
протичане

Herpes simplex-вирусен
менингоенцефалит

Към групата на херпесните
инфекции, които

увреждат нервната система принадлежат
вирусите от сем. Herpesviridae: Virus
herpes

Simplex, Varicella zoster virus, Cytomegalo-
Virus, Epstein-Bar virus. Те са ДНК вируси,
повсеместно разпространени

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- Засягането и пораженията на нервната система при Herpes simplex инфекции са сравнително чести и според някои автори заемат трето място между вирусните невроинфекции. Въпреки наличната антивирусна терапия херпес симплекс вирусният енцефалит (HSE) е една от най-непредсказуемите и тежко протичащи инфекции на централната нервна система.

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- Асоциира се с висока смъртност (до 70% при нелекувани) и тежки остатъчни фокални или общо-мозъчни прояви у преживелите. Малка част от оцелелите индивиди (приблизително 9.1%) възвръщат напълно нормалната си мозъчна функция

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- След неонаталния период, HSV-1 е отговорен за почти всички случаи на херпесен енцефалит, но не е изключено макар и рядко (между 1 и 6% от всички случаи) HSE да е причинен от HSV-2, като невроинфекцията невинаги е свързана с епизод на генитален херпес.

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- Патогенезата на HSE все още не е напълно изяснена. Смята се, че засягането на ЦНС се осъществява чрез директно предаване на вируса от периферен сетивен ганглий по n.trigeminus или n.olfactorius при първична инфекция или реактивация на латентен вирус.

Не е задължително едновременно наличие на кожна херпесна ерупция и неврологична изява на HSE

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- Биологията на способността на HSV да се поддържа в латентно състояние в продължение на целия живот на приемащия индивид, да се активира, и да доведе до първично и рецидивиращо заболяване, се изучава в животински модели и при хора. От особен интерес е въпросът дали HSE е резултат от първична инфекция или това е резултатът от реактивиране.

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- HSV-2 може да причини и остър или рекурентен серозен менингит при възрастни (в миналото класифициран като „Менингит на Моларет”), а също така и миелити, полиневрити и изолирани неврити. Механизмът на клетъчното увреждане при херпесните невроинфекции включва директни вирус-медиирани и индиректни имуно-медиирани процеси.

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- Микроскопски най-често се установяват дистрофия, некроза и неврофагия на засегнатите неврони, балонна дегенерация на ядрата им с еозинофилни включвания и оформяне на гигантски клетки, в следствие на разрушаването обвивките на отделните нервни клетки.

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- В резултат на това се установява оток, хиперемия и огнищни некротично-хеморагични промени на засегнатата мозъчна тъкан.

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- Патоанатомия: тежки цитолитични процеси, които се изразяват с некрози на мозъчната тъкан и възпалителни прояви. Засягат се темпоропарияеталните отдели на главния мозък с еозинофилни ядрени включвания.

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- Епидемиология – входна врата – лигавици

на ГДП, устната кухина, кожата и половите

органи. От там по лимфен и хематогенен път попадат в различни сетивни ганглии – за HSV1 – n.trigeminus, шийни и гръдни ганглии, а за HSV2 – поясните ганглии.

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- В тези ганглии остава в латентно състояние и може да се активира при различни интеркурентни заболявания, умствена и физическа преумора, стресови състояния, водещи до намаляване резистентността на организма.

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

HSV-1 - по - разпространен, с тежко клинично протичане - t, катарални прояви, стомашно-чревни оплаквания, главоболие, повръщане, поведенчески разстройства, сънливост, загуба на съзнание до тежки коми, МРД

Ликворни промени - неспецифични, с голяма продължителност

Заболяването може да има вълнообразен ход

Леталитет – висок - над 50%

Преживели - с остатъчни прояви - психични, парези, плегии, епилепсия и др

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- новородени –по-често **HSV-2**, тъй като малък % от майките го притежават
- предизвиква по-леко протичащи менингити, понякога с хеморагичен характер и радикулерни явления, но с благоприятна прогноза

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- Промени в съзнанието (97%)
- Температура (92%)
- Дисфазия (76%)
- Атаксия (40%)
- Гърчове (38%): огнищни (28%); генерализирани (10%)
- Хемипарези (38%)
- Засягане на ЧМН(32%)

Herpes simplex-вирусен менингоенцефалит

- Особено важно значение имат психичните прояви, които могат да предшестват интоксикационните и сериозно да объркат и забавят поставянето на точната диагноза, а оттам и своевременното започване на етиологичната терапия.

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

- Цитомегаловирусен менингоенцефалит

–

често у новородени като вродена невроин-

фекция – общомозъчна симптоматика и ог-

нищни промени: гърчове, промени в съзна-

нието, хемипарези, хиперкинезии. Нормален или белен пикворен синдром

Вирусни невроинфекции -клинично протичане

- Варицелен енцефалит – появява се на 2-8 ден от началото на заболяването или с прояви на церебелит с благоприятна прогноза или с тежко протичане при кърмачета с остатъчни неврологични промени. Също с нормален или беден ликворен синдром.

Диагноза

клинична картина

- Сегашна анамнеза
- Минала анамнеза
- Фамилна анамнеза
- Епидемиологична анамнеза
- Обективно изследване

Диагноза

специфични изследвания

- Ликвор - цитобиохимично изследване
 - **ликворен белтък**
 - **клетки с диф.броене**
 - **ликворна захар**
 - **коефициент л.захар/кр.захар**
 - хлор в ликвора
 - лактат и пируват
 - **ЦИТОКИНИ**
 - **имуноглобулини и острофазови протеини**

Диагноза

рутинни параклинични изследвания

- Хемограма-левкоцити,тромбоцити,СУЕ
 - при БМ
 - при ВМ
- Фибриноген
 - при БМ
 - при ВМ
- протеинограма

Диагноза

специфични изследвания

- Ликвор - микробиологично изследване
 - **директна бактериоскопия**
 - **посявка на специални среди**
 - **Latex аглутинационен тест**
 - насрещна имуноелектрофореза
 - ко-аглутинация
 - течно-газова хроматография
 - имунофлуоресцентен тест
 - Limulus Lysate test
 - **ELISA, PCR (RT PCR)**

Диагноза специфични изследвания

- Свив от носоглътка
- Няколко фекални проби
- Урина (морбили)
- Серологични изследвания-РСК, РЗХА, РНВ
- ELISA
- PCR и нейни модификации-Nested-PCR, RT-PCR, Multiplex-PCR

Диагноза

инструментални изследвания

- Рентгенови изследвания на бял дроб, синуси, мастоидеуси с центраж, глава
- КАТ
- ЯМР
- ЕЕГ
- ЕКГ

Диференциална диагноза

- В групата на невроинфекциите-между различните етиологични причинители
- Туберкулозен менингит
- Заемащ пространството процес
- Паразитни заболявания
- Кръвни заболявания
- Субарахноидален кръвоизлив
- Различни септични състояния

Лечение бактериални невроинфекции

Лечението при БМ и БМЕ е комплексно

1/ етиологично - унищожаване или потискане растежа на причинителя - антимикробни средства

- Penicillin-i.v.-100000Е/кг т
- Ceftriaxone-i.v-100мг/кг т
- Ceftazidime-i.v-50мг/кг т
- Vancomycin-i.v-30мг/ т
- Ampicillin-i.v-50-100мг/кг т
- аминогликозиди-Amikacin, Tobramicin
- Metronidazol-1000-1500mg/24h

Лечение бактериални невроинфекции

- 2/ патогенетично лечение - борба с моз.оток
- осмотични диуретици - Sol.Mannitoli 10% -
1-1,5г сухо вещество/кг тегло
 - бримкови диуретици - Furanthril
 - ВСР
 - ГКС - Urbason 1-2 мг/кг т при БМ до 5-10мг/кг т
при ММ
 - Dexamethazon - 0,15-0,4мг/кг т
 - биопродукти-Humman albumin 20%-1,0г/кг т
Immunovenin-2мл/кг т

Лечение бактериални невроинфекции

3/ симптоматично лечение

- антипиретици
- аналгетици
- антиконвулсивни
- витамини
- сърдечно-съдови
- кислород
- съдоуплатняващи

Лечение

вирусни невроинфекции

- 1/ като етиологичен агент - Aciclovir-25-30мг/кг т специално при HSV инфекция
- 2/ патогенетичното и симптоматичното лечение- като при бактериални невроинфекции
- 3/ антибактериални средства се прилагат протективно при прилагане на ГКС и при опасност от вторични инфекции

Лечение

- Препоръчително е преболедувалите от различни по етиология невроинфекции да се проследяват катамнезно и при нужда да се осъществяват контролни ЕЕГ и консултации с невролог

профілактика

- Полизахаридна менингококова вакцина
- НІВ вакцина
- Синфлорикс
- Хіміопрофілактика
- Ваксини, включени в імунізаційний календар