

О.Л. Гошко, В.І. Матяш

## ЕТИОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ГЕРПЕСВІРУСНОГО НЕЙРОІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

*Проаналізовано етіологічну структуру герпесвірусних уражень нервової системи 124 пацієнтів. У хворих з хронічним рецидивним перебігом найчастіше було виявлено асоційовану герпесвірусну інфекцію (68,6 %), у структурі якої переважало поєднання HSV+CMV (24,2 %), HSV+CMV+EBV (21,0 %). Активна моновірусна інфекція домінувала у пацієнтів з гострим і підгострим початком захворювання (31,5 %), у структурі якої переважали HSV (13,7 %) і EBV (9,7 %), дещо рідше знаходили CMV (8,1 %). Для точнішого встановлення етіології нейроінфекційного процесу рекомендується тестування кількох біологічних середовищ у динаміці, з обов'язковим дослідженням спинномозкової рідини (СМР).*

За даними ВООЗ, майже 90 % населення Земної кулі інфіковано одним чи кількома типами з 8 клінічно значущих герпесвірусів (ГВ) [1-3]. У структурі нейроінфекцій герпесвірусне ураження нервової системи посідає особливе місце як за вагомістю клінічних проявів і несприятливим прогнозом, так і за особливостями морфологічних змін [4-6]. Прогноз захворювання та ефективність противірусної терапії багато в чому залежать від своєчасності й точності встановлення етіологічного фактора. Прижиттєве встановлення етіології даної нейроінфекції стало можливим тільки після того, як у практику було запроваджено високочутливі, специфічні лабораторні тести: полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), імуноферментний аналіз (ІФА), що дозволяють у короткий термін досліджувати різні біологічні середовища [7-9]. Але незважаючи на досягнуті успіхи в лабораторній діагностиці герпесвірусної інфекції (ГВІ), механізми взаємодії вірусів між собою, патогенна роль кожного їх типу в організмі людини і причини хронізації нейроінфекційного процесу до кінця не вивчені.

Завданням цього дослідження було вивчення етіологічної структури герпесвірусної нейроінфекції, визначення взаємозв'язку між клінічною

формою, особливостями перебігу захворювання і типом вірусу/вірусів.

### Матеріали і методи

Об'єктом вивчення були пацієнти з вірусним ураженням нервової системи, які перебували на обстеженні й лікуванні у відділенні детоксикації інституту з 2002 по 2004 рр.

Діагноз визначали на підставі анамнезу хвороби, даних клініко-неврологічного обстеження, результатів інструментальних методів обстеження: магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного, спинного мозку, електроенцефалографії (ЕЕГ), рео-ЕЕГ. Етіологію недуги встановлювали шляхом виявлення методами ПЛР, ІФА маркерів реплікативної активності ГВ у крові й лікворі. Визначальним вважали виявлення фрагментів ДНК вірусів у лікворі й крові і/чи специфічних антитіл до герпесвірусів у діагностичних титрах, за умови наступної сероконверсії. Враховували також виявлення в лікворі підвищених (понад 1:10) титрів антитіл класу IgG до ГВ, за умови наявності відповідних клініко-неврологічних проявів. Вірусологічні дослідження проводили в лабораторії Українського діагностичного центру і ДНК-лабораторії м. Києва.

### Результати досліджень та їх обговорення

Було обстежено 124 пацієнти з явищами вірусного ураження нервової системи (жінок – 83, чоловіків – 41). Вік пацієнтів становив від 13 до 65 років; середній вік – (44,5±13,2) року. При обстеженні були виділені такі клінічні форми ураження нервової системи: арахноїдит – 1,6 %, арахноенцефаліт – 56,5 %, розсіяний енцефаломієліт – 12,1 %, енцефаломієлополірадикулоневрит – 12,9 %, менінгоенцефаліт – 4,0 %, полірадикулоневрит – 9,7 %, гангліоніт – 0,8 %, енцефаліт – 2,4 %. Головними неврологічними синдромами в пацієнтів були: астеничний – 100 %, цефалгічний – 97,6 %, лікворо-гіпертензивний – 58,9 %, вегетативні – 83,1 %, рухові, чутливі порушення – 89,5 %, недостатність функції черепних нервів – 72,6 %, психопатологічна симптоматика – 75,8 %.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За ступенем тяжкості переважали середньо-тяжкі (71,0 %) і тяжкі форми (25,8 %), за характером і тривалістю хвороби – хронічний рецидивний перебіг (57,2 % хворих), рідше гострий (26,6 %) і підгострий (16,1 %).

Було встановлено, що своєчасна клінічна діагностика герпесвірусної інфекції складна у зв'язку з неспецифічністю і поліморфізмом симптомів. За даними анамнезу було виявлено, що тривалість хвороби в досліджуваній групі складала від кількох тижнів до 10 років і більше (у середньому 3,8 року). Відсутність адекватної терапії протягом такого тривалого періоду сприяла прогресуванню захворювання і розвитку ускладнень як з боку нервової системи, так і з боку внутрішніх органів.

Під час обстеження було встановлено, що в 40 (32,3 %) пацієнтів виявлено активний моновірусний процес, у 84 (67,7 %) хворих в одному і/чи двох біологічних середовищах – фрагменти ДНК і/чи діагностичні титри антитіл до кількох типів ГВ. На підставі цього припустили наявність у цієї групи пацієнтів активної асоційованої герпесвірусної інфекції. У таблиці 1 представлено етіологічну структуру герпесвірусної інфекції у пацієнтів з

різними неврологічними формами. При вивченні взаємозв'язку між типом (ами) вірусу(ів) і клінічною формою, перебігом захворювання були виявлені деякі особливості.

У пацієнтів з арахноенцефалітом з гострим чи підгострим початком недуги найчастіше реєстрували реплікативну активність одного провідного типу ГВ (у 10 випадках – EBV, у 6 – HSV1/2, у 4 – CMV).

У 41 хворого з тривалим хронічним перебігом захворювання були виявлені ознаки реплікативної активності кількох типів ГВ, серед яких домінували такі асоціації: HSV1/2+CMV (30,0 %), HSV1/2+CMV+EBV (20,0 %), HSV1/2+EBV (7,1 %). У 46 (65,7 %) випадках до різних асоціацій входив HSV, у зв'язку з чим можна припустити провідну роль цього типу ГВ як тригерного чинника або як кофактора в розвитку хронічного нейроінфекційного процесу.

Розсіяний енцефаломієліт був діагностований у 15 пацієнтів, з них у 13 (86,6 %) виявлені різні складні асоціації ГВ, серед яких домінувало поєднання HSV1/2+CMV+EBV (40,0 %). У 6 випадках в асоціаціях було виявлено HHV6, у 2 – HHV8. Етіологічна роль цих типів вірусів у розвитку розсія-

Таблиця 1

Етіологічна структура герпесвірусних уражень нервової системи

Тип вірусу/вірусів	Клінічна форма														Усього, n=124	
	Арахноенцефаліт, n=70		Арахноїдит, n=2		Розсіяний енцефаломієліт, n=15		Менінгоенцефаліт, n=5		Енцефаломієлополірадикулоневрит, n=16		Енцефаліт, n=3		Полірадикулоневрит, n=13			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HSV1/2	7	10,0	-	-	-	-	1	20,0	1	6,3	1	33,3	7	58,3	17	13,7
CMV	4	5,7	-	-	2	13,3	1	20,0	1	6,3	-	-	-	-	8	6,5
EBV	11	15,7	-	-	-	-	-	-	3	18,8	-	-	-	-	14	11,3
VZV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0	1	0,8
HSV1/2+CMV	21	30,0	1	50,0	1	6,7	1	20,0	3	18,8	-	-	3	25,0	30	24,2
CMV+EBV	1	1,4	-	-	-	-	-	-	1	6,3	-	-	-	-	2	1,6
HSV1/2+HHV6	1	1,4	-	-	-	-	1	20,0	1	6,3	-	-	-	-	3	2,4
HSV1/2+EBV	5	7,1	-	-	-	-	-	-	1	6,3	-	-	-	-	6	4,8
HSV1/2+VZV	1	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-	1	33,3	1	8,3	3	2,4
HSV1/2+CMV+ HHV6 + HHV8	-	-	1	50,0	1	6,7	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,6
HSV1/2+CMV+EBV	14	20,0	-	-	6	40,0	1	20,0	3	18,8	1	33,3	1	8,3	26	21,0
HSV1/2+CMV+HHV6	1	1,4	-	-	2	13,3	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2,4
HSV1/2+CMV+EBV+ HHV6	2	2,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,6
HSV1/2+HHV6+HHV8	1	1,4	-	-	1	6,7	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,6
HSV1/2+CMV+VZV	-	-	-	-	-	-	-	-	1	6,3	-	-	-	-	1	0,8
EBV+HHV6	-	-	-	-	1	6,7	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,8
HHV6+HHV8	1	1,4	-	-	1	6,7	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,6
HSV1/2+EBV+HHV6	-	-	-	-	-	-	-	-	1	6,3	-	-	-	-	1	0,8

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ного склерозу й інших демієлінізуючих захворювань нині широко вивчається. Середня тривалість хвороби в групі пацієнтів з асоційованою інфекцією становила 4,3 року. Перебіг недуги до лікування у 8 хворих мав хронічний прогресивний характер, у 5 – хронічний ремітантний. Моновірусну інфекцію у пацієнтів з розсіяним енцефаломієлітом було виявлено тільки у 2 хворих, і в обох випадках вона була зумовлена CMV.

Асоційована герпесвірусна інфекція домінувала в етіології у пацієнтів з діагнозом енцефаломієлополірадикулонеуриту. Під час вірусологічного дослідження в 11 з 16 (68,8 %) випадків виявлені різні поєднання ГВ, серед яких з однаковою частотою (по 18,8 %) траплялися HSV1/2+CMV і HSV1/2+CMV +EBV. Середня тривалість хвороби в цій групі пацієнтів становила 3,5 року, перебіг недуги у 8 осіб мав хронічний рецидивний, а у 3 – хронічний прогресивний характер. Моновірусну інфекцію виявлено у 5 хворих, переважно в осіб з гострим початком захворювання (у 3 – EBV, по 1 – HSV1/2 і CMV). Так, у 3 хворих з гострим тяжким перебігом енцефаломієлополірадикулонеуриту (за типом Гійєна-Барре) при вірусологічному дослідженні було виявлено ДНК EBV у крові, в лікворі визначали IgM з подальшою сероконверсією.

Характерним є те, що у пацієнтів з наведеними вище клінічними формами (арахноенцефаліт, розсіяний енцефаломієліт, енцефаломієлополірадикулонеурит) серед вірусних асоціацій домінували поєднання HSV1/2+CMV+EBV, HSV1/2+CMV.

На нашу думку, таке поєднання вірусів найнесприятливіше. Незважаючи на структурну і антигенну спільність, ці типи ГВ відрізняються за механізмом проникнення в межі центральної нервової системи (ЦНС) і тропністю до різних структур нервової системи, що сприяє не тільки дифузному ураженню центральної і периферичної нервової системи, а й підвищує ризик розвитку нейроавтоімунних процесів. Етіопатогенетична терапія в цих випадках, як було зазначено раніше, у зв'язку з різною чутливістю вірусів до нуклеозидних препаратів, складна і вимагає комплексного підходу.

Менінгоенцефаліт (4,2 %) і енцефаліт (2,4 %) були класичними формами нейроінфекційного процесу. Клінічно вони відрізнялися гостротою початку, стадійністю появи неврологічних синдромів і тяжкістю перебігу. При встановленні етіологічного чинника у пацієнтів особливу увагу звертали на дослідження СМР. У 4 випадках з 7 в СМР були виявлені фрагменти ДНК HSV1/2, в 1 – CMV. У 3 хворих одночасно в крові були виявлені підви-

щені титри специфічних антитіл класу IgM до CMV, EBV, що дало можливість виділити такі асоціації: HSV1/2+CMV+EBV, HSV1/2 +EBV, HSV1/2+HHV6. У СМР пацієнтів з енцефалітом у всіх випадках були виявлені підвищені титри антитіл IgG до HSV1/2. Додатково у 3 пацієнтів у крові визначали діагностичні титри специфічних антитіл IgM до CMV, VZV, EBV. Привертає увагу те, що в усіх випадках результати вірусологічного дослідження СМР не збігалися з результатами дослідження крові. Це свідчить про необхідність одночасного тестування кількох біологічних субстратів, що не тільки підвищує точність встановлення етіологічного чинника, а й дасть змогу раціонально підібрати противірусну терапію. На нашу думку, виявлення специфічних антитіл класу IgM до CMV, EBV у пацієнтів з гострими герпетичними менінгоенцефалітами, енцефалітами може свідчити про те, що ці віруси є першо-причиною у розвитку поліорганної патології та нейроінфекційного процесу, бо хронічна рецидивна герпесвірусна інфекція (CMV, EBV) сприяє розвитку виражених імунних змін і порушенню структури фізіологічних бар'єрів (гематоенцефалічного). Це призводить не тільки до реактивації інших нейротропних типів вірусів, а й підвищує ризик проникнення в межі ЦНС бактерій і грибів.

Полірадикулонеурит був діагностований у 12 (9,7 %) хворих, переважно в осіб, які мають рецидивний генітальний герпес (10 хворих), кількість рецидивів у яких перевищувала 6 і більше разів на рік, а тривалість хвороби більше 3 років. У всіх пацієнтів у крові до HSV1/2 були виявлені тільки підвищені титри антитіл класу IgG (більше, ніж у 4 рази), за наявності клініки рецидивного генітального герпесу. Додатково в 5 випадках визначали антитіла класу IgM до CMV, EBV, VZV. Наведені дані підтверджують той факт, що у хворих з частим рецидивним генітальним герпесом на тлі виражених імунних порушень вірусологічна картина може не відповідати клінічній.

### Висновки

1. Нейроінфекційний процес може бути спричинений як моновірусною, так і асоційованою герпесвірусною інфекцією. Для підвищення точності визначення етіології захворювання і підбору противірусної терапії рекомендується одночасне тестування кількох біологічних середовищ у динаміці хвороби. Дослідження СМР у пацієнтів з підозрою на інфекційне ураження нервової системи є обов'язковим.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Найчастіше (67,7 %) активна асоційована герпесвірусна інфекція спостерігалася у пацієнтів з тривалим хронічним рецидивним перебігом недуги. Серед асоціацій домінували поєднання HSV1/2+CMV (24,2 %) і HSV1/2+CMV+EBV(21,0 %).

3. У пацієнтів з гострим і підгострим початком захворювання домінувала моновірусна інфекція (32,3 %), у структурі якої найчастіше були діагностовані HSV1/2 (13,7 %) і EBV (9,7 %), рідше CMV (8,1 %).

4. У пацієнтів з такими неврологічними формами, як розсіяний енцефаломієліт, енцефаломієлополірадикулоневрит, у патогенезі яких домінують вірусіндуковані й автоімунні процеси демієлінізації, були виявлені складні асоціації ГВ, до складу яких, разом з провідними типами ГВ, входять маловивчені в клінічному і терапевтичному плані HHV6, HHV8.

5. Сорокіна М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. – М.: ОАО Медицина, 2004. – 416 с.

6. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: Руководство для врачей многопрофильных стационаров. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 448 с.

7. Jeffery K.J.M., Read S.J., Peto T.E.A. et al. Diagnosis of viral infection of central nervous system: clinical interpretation of PCR results // *Genitourin. Med.* – 1997. – V. 349. – P. 313-317.

8. Sasadeuz J.J., Saks S.L. Herpes latency, meningitis, radiculomyopathy and disseminated infection // *Ibid.* – 1994. – V. 70. – P. 369-377.

9. Whitley R.J. Viral encephalitis // *Ibid.* – 1990. – V. 323, N 4. – P. 242-250.

### ETIOLOGIC STRUCTURE OF HERPES-VIRUS NEUROINFECTION PROCESS

O.L. Hoshko, V.I. Matyash

*SUMMARY. The etiologic structure of herpes-virus lesions of nervous system of 124 patients was analysed. In the patients with chronic recurrent course of disease the associated herpes-virus infection was revealed most often (68,6 %). In its structure prevailed the combinations HSV+CMV (24,2 %), HSV+CMV+EBV (21,0 %). In the patients with acute and subacute beginning of the disease prevailed an active monoviral infection (31,5 %), in structure of which predominated HSV (13,7 %) and EBV (9,7 %), a bit more seldom was found CMV (8,1 %). For more accurate definition of etiology of neuroinfection process was recommended the testing of some biological mediums in dynamics with obligatory research of cerebrospinal liquid.*

### Література

1. Деконенко Е.П., Лобов М.А., Ирдисова Ж.Р. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами герпеса // *Неврологический журнал.* – 1999. – № 4. – С. 46-52.

2. Протас И.И., Хмара М.Е. Современные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции центральной нервной системы // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2002. – № 2. – С. 73-75.

3. Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // *Клин. фармакология и терапия.* – 1998. – № 7. – С. 72-76.

4. Руденко А.О., Муравська Л.В., Берестова Т.Г. та ін. Сучасні особливості моногерпесвірусних уражень нервової системи за даними клініко-інструментальних досліджень // *Сучасні інфекції.* – 2003. – № 2. – С. 37-43.