

© Колектив авторів, 2005  
УДК 616.9.578.825:616-036-08

**А.О. Руденко, Л.В. Муравська, Т.Г. Берестова, Б.А. Пархомець,  
М.В. Окружнов, Ж.П. Сидорова, О.А. Карловський**

## **ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКА ТА ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНИХ ВІРУСАМИ ГЕРПЕСУ ЛЮДИНИ 6-ГО, 7-ГО ТА 8-ГО ТИПІВ**

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

*Обстежено 49 хворих з ураженнями нервової системи, в етіології яких брали участь віруси герпесу людини 6-го (HHV-6), 7-го (HHV-7), 8-го (HHV-8) типу. Ураження нервової системи вказаними вірусами спостерігалось переважно в осіб молодого та зрілого віку. Зареєстровано гострий, підгострий і хронічний перебіг захворювання. Вказані віруси як етіологічні чинники виявлялись у поєднанні з іншими вірусами родини *Herpesviridae*. HHV-6 частіше був асоційований з розсіяним енцефаломієлітом та арахноенцефалітом, HHV-7 і HHV-8 частіше викликали арахноенцефаліт. Терапія уражень нервової системи, спричинених вірусами герпесу людини 6-го, 7-го, 8-го типу, повинна включати препарати ганцикловіру, імуноглобуліни, інтерферони.*

Нині доведено, що з більш ніж 100 представників родини *Herpesviridae* лише 8 вірусів спроможні викликати захворювання у людини. Це  $\alpha$ -герпесвіруси – вірус герпесу простого 1-го та 2-го типів і варіцелла зостер;  $\beta$ -герпесвіруси – цитомегаловірус і віруси герпесу людини 6-го та 7-го типів;  $\gamma$ -герпесвіруси – вірус Епштейна-Барр і вірус герпесу людини 8-го типу. Викликають вони цілу палітру захворювань, від герпетичних уражень шкіри та слизових оболонок, офтальмогерпесу, вітряної віспи, оперізувального герпесу, мононуклеозоподібного синдрому, синдрому хронічної втоми, раптової екзантеми, ретинопатії, гепатитів до назофарингеальної карциноми, лімфоми Беркіта, саркоми Капоші та тяжких уражень нервової системи [1]. Усі 8 вірусів відкриті в ХХ столітті. Починаючи з 1986 р., виділено віруси герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів, а можливість встановлення їх етіологічної ролі в Україні з'явилась лише в останні роки.

У 1986 р. у пацієнтів зі СНІДом і лімфопроліферативними захворюваннями ізольовано В-лімфотропний вірус людини (HBLV), який в 1987 р. пере-

йменовано на вірус герпесу людини 6-го типу (HHV-6). У 1988 р. HHV-6 ідентифіковано як причинний агент екзантеми субітум [2], яка клінічно описана ще в 1910 р., а гіпотеза про її вірусну етіологію висунута в 1941 р. У 1993 р. HHV-6 розподілено на 2 варіанти: HHV-6A та HHV-6B. Повний геном HHV-6A визначено в 1995 р., а HHV-6B – в 1999-му. Щодо останніх, то при дослідженні головного мозку 40 померлих дорослих від HHV-6 у 32 методом ПЛР виявлено ДНК HHV-6, з них у 20 % варіант А, в інших – варіант В. Одночасно обидва варіанти не визначались [3].

Вірус герпесу людини 7-го типу (HHV-7) ізольовано в 1990 р. з лімфоцитів периферичної крові у дітей [4]. Вірус герпесу людини 8-го типу (HHV-8) виділено від хворих із саркомою Капоші в 1994 р. [5].

HHV-6 є збудником екзантеми у новонароджених і дітей раннього віку. В Бразилії, під час спалахів екзантемних захворювань, досліджено 730 дітей з 8 дитячих центрів, у 15-20 % з них встановлено етіологічну участь HHV-6 [6]. У деяких хворих первинна інфекція проявляється підвищенням температури тіла, фебрильними судомами, менінгоенцефалітом, енцефалопатією, синдромом хронічної втоми, міалгічним енцефаломієлітом, гепатитом, пневмонією [7-9].

За даними літератури [10-12], з HHV-6 асоціюються енцефаліт, синдром Гійєна-Барре, раптова глухота, поперечний мієліт, неврит лицевого нерву, гострий дисемінований енцефаломієліт, дитяча міоклонічна епілепсія, блискавичний демієлінізуючий енцефаломієліт, хронічний мієліт, множинний склероз, при якому імуногістохімічними методами було виявлено антиген HHV-6 у бляшках, розташованих у зонах демієлінізації. В літературі є лише поодинокі дані про ураження нервової системи, викликаних HHV-7 та HHV-8 [13-15].

HHV-6, HHV-7 та HHV-8, як і всі віруси родини *Herpesviridae*, широко розповсюджені в людській

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

популяції. Інфікування ними відбувається ще в дитячому віці, а антитіла згодом виявляються більш ніж у 90 % населення [16]. Місцем персистенції HHV-6 та HHV-7 в організмі можуть бути слинні залози та мононуклеари крові [17]. Ці дані підтверджуються частішим знаходженням ДНК HHV-6 у плазмі крові та слині порівняно з ліквором [18]. Виходячи з наведеного, метою роботи було вивчення та удосконалення лікування уражень нервової системи, спричинених вірусами герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів.

### Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 49 хворих з ураженнями нервової системи, в етіології яких брали участь вказані віруси, в тому числі у 34 – HHV-6, у 9 – HHV-7, у 6 – HHV-8. За віком хворі розподілені таким чином: 14-18 років – 7, 19-29 років – 21, 30-44 роки – 17, 45-59 років – 3, старші – 1, за тяжкістю хвороби: середня тяжкість у 36, тяжкий ступінь у 13. Гострий перебіг хвороби був у 18, підгострий у 21, хронічний у 10.

З метою верифікації діагнозу застосовували метод імуноферментного аналізу (ІФА) для визначення антитіл класів IgM та IgG до HSV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8 у сироватці крові та лікворі, а також метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), за допомогою якого визначали наявність фрагментів ДНК герпесвірусів у сироватці крові, спинномозковій рідині (СМР), слині.

### Результати досліджень та їх обговорення

При етіологічній участі HHV-6 у 19 випадках з 34 методом ПЛР виявлялась ДНК HHV-6, у тому числі у 3 хворих в слині, у 7 – в сироватці крові, у 6 – одночасно в слині та сироватці крові, у 3 – в лікворі. У 3 пацієнтів ДНК HHV-6 (у 2 в сироватці крові та в 1 у слині) знаходили разом з антитілами класів IgM та IgG в крові, у 3 – паралельно ДНК HHV-6 у слині та антитіла класу IgG у сироватці крові. Серед 9 встановлених HHV-7 – у 6 виявлені ДНК в слині та сироватці крові, в 1 – у сироватці крові, у 2 – в слині. Серед 6 випадків, де етіологічним чинником був HHV-8, у 2 виявлені ДНК в сироватці крові, в 1 – позитивний IgM у сироватці крові та у 3 – високі титри IgG у лікворі. HHV-6, HHV-7, HHV-8 поєднувались з іншими вірусами родини *Herpesviridae*. Так, HHV-6 комбінувався з EBV (13), EBV+HSV (7), HHV8 (4), HSV+CMV (3), HSV(3), CMV (2), EBV+HHV7 (1), CMV+EBV (1). HHV-7 поєднувався з EBV+HHV-6 (5), CMV (1), HHV-6 (2), CMV+EBV (1). HHV-8 поєднувався з HHV-6 (3), EBV+HHV-6 (1), HHV-6+HSV (1) і лише в одно-

му випадку був єдиним етіологічним чинником. Провідними в етіології захворювання вважалися віруси, ДНК яких або високі титри IgM та IgG знаходили в лікворі.

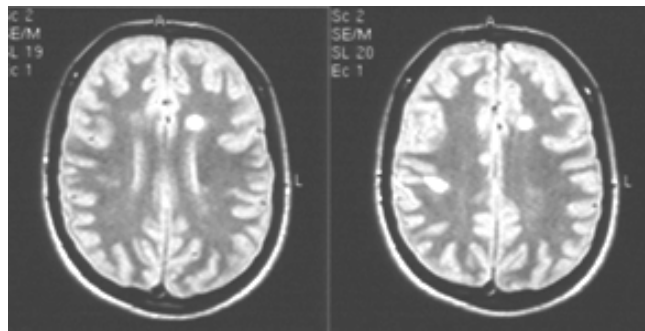
За залученням у патологічний процес структур центральної та периферичної нервової системи були сформульовані наступні клінічні діагнози: при етіологічній участі HHV-6 – розсіяний енцефаломієліт (РЕМ) у 13 хворих, арахноенцефаліт в 11, енцефаліт у 2, енцефаломієліт в 1, енцефаломієлополірадикулоневрит в 1, мієлополірадикулоневрит у 2, мієліт в 1, полірадикулоневрит у 2, неврит лицевого нерву в 1; при HHV-7 – арахноенцефаліт у 4, РЕМ в 1, енцефаліт у 2, синдром хронічної втоми в 1, невропатія лицевого нерву в 1; при HHV-8 – арахноенцефаліт у 3, РЕМ у 2, енцефаліт в 1 хворого.

Наводимо приклад вірусного енцефаліту, спричиненого HHV-6, що розвинувся на фоні персистоючої CMV, EBV та HSV 1-2 інфекцій:

*Хвора Г., 41 рік, історія хвороби № 680, занедужала в березні 2003 р., після розумового навантаження: з'явилися диплопія, відчуття закладення вух, слабкість, гірше закривалось праве око. Амбулаторне лікування виявилось неефективним. Госпіталізована в клініку 20.05.2003 р. При обстеженні методом ІФА в сироватці крові знайдені антитіла IgG HHV6 – 72 ум.од. (при нормі 0,5 ум.од.), IgG до HSV 1:2400, IgG до CMV 1:400; у лікворі антитіла IgG до HHV-6 35,9 ум.од., IgM 0,75 ум.од., до CMV та HSV IgG 1:2, до EBV 2,0 при нормі 0,5; ПЛР – негативна.*

*НА МРТ в субкортикальному відділі лівої тім'яної частки перивентрикулярно біля заднього рогу лівого шлуночка візуалізується ділянка овальної форми з чіткими контурами 2 × 4 мм (мал. 1).*

*Імунограма – виявлені ознаки імунної недостатності і зниження загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, ознаки нейроінфекційного про-*



Мал. 1. МРТ хворої Г., 41 р., до лікування.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цесу – висока спонтанна цитотоксичність, підвищені вміст циркулюючих імунних комплексів та рівень антитіл до загального білка мієліну.

Окуліст: OD – диск зорового нерву блідий, межі нечіткі, судинний пучок вистоїть до носа, OS – диск зорового нерва блідий, межі нечіткі.

При спинномозковій пункції – тиск нормальний, склад ліквору: цитоз 2, білок 0,33 г/л, цукор 2,68 ммоль/л.

Об'єктивно: Свідомість збережена. Адекватна. Асиметрія очних щілин, послаблена конвергенція. Ністагм горизонтальний в обидва боки, диплопія при погляді вправо, не доводить праве очне яблуко зовні на 5 мм, гірше жмуриць повіки праворуч. Правий кут рота опущений. Сухожилкові та періостальні рефлексивні S>D, симптом Барре зліва (+), симптом Штрюмпеля з обох боків, червоні рефлексивні не викликаються, симптом Нері (+), у позі Ромберга похитування. АТ 130 і 70 мм рт. ст., пульс 80 за 1 хв.

Лікування: цимевен, імуноглобулін нормальний людський, лаферон, поліоксидоній, патогенетична та симптоматична терапія.

Виписана 23.06: диплопія минула, об'єм рухів очних яблук повний, зникла хиткість у позі Ромберга, закладення вух, імунограма покращилась: знизилась рівень ЦІК та автоантитіл до загального білка мієліну, титри IgG у крові до герпесвірусів. Катамнез через 3 міс. – здорова.

Наводимо приклад ННВ-7-інфекції.

Хвора К., 29 років, перебувала на лікуванні з діагнозом нейропатія правого лицевого нерва з 8.08.2003 по 1.09.2003 р.

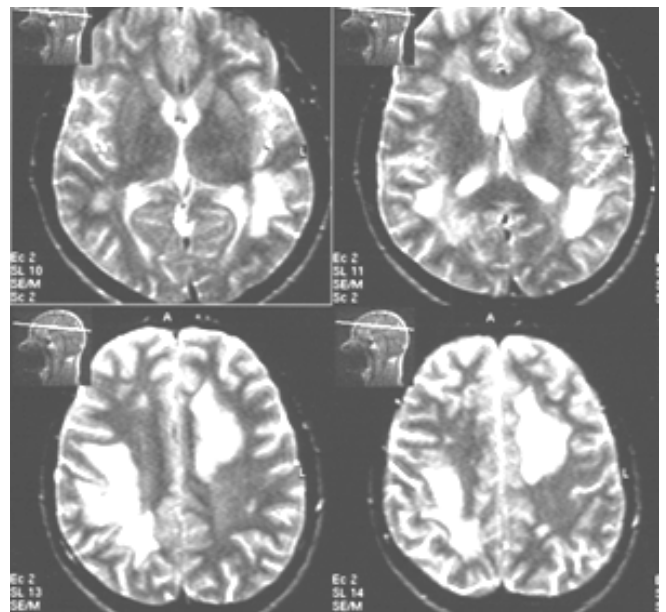
При госпіталізації скарги на асиметрію обличчя, зміну смакових відчуттів. Захворіла 1.08.2003 р., коли помітила асиметрію обличчя, неможливість закрити повікою праве око, наморщити лоб, а також зміну смакових відчуттів. У крові виявлено ДНК вірусу герпесу 7-го типу. МРТ головного мозку без змін. Після проведеного лікування (цимевен, нормальний людський імуноглобулін, роферон А, лейкоферон, дипіридамола, дексаметазон, прозерин) функція м'язів правої половини обличчя відновились.

Наступний приклад ілюструє ННВ-8-інфекцію.

Хворий П., 39 років, з 18.08 по 8.09.2004 р. перебував на лікуванні з діагнозом «Гострий дисемінований демієлінізуючий енцефаліт вірусної (ННВ-8) етіології, з лівобічним геміпарезом, лікворно-гіпертензійним синдромом, зниженням інтелектуально-мнестичних функцій, хронічний холецистит, реактивний гепатит, хронічний тон-

зиліт». При госпіталізації скарги на біль голови, запаморочення, слабкість у лівих кінцівках, загальну слабкість, зниження пам'яті. Захворів у травні, коли з'явився біль голови, підвищився артеріальний тиск до 160 і 100 мм рт. ст. Турбувала підвищена чутливість до різних запахів, моторна афазія. В червні приєдналися слабкість у лівих кінцівках, координаторні порушення, став загальмований. Лікувався в нейрохірургічному відділенні Магаданської обласної лікарні з діагнозом «Метастази в головний мозок без первинного вогнища». Вірусологічного обстеження ліквору та крові не проводилось. Стан погіршувався. 16.08.2004 р. хворий приїхав до Києва. Зроблено МРТ головного мозку: третій та бокові шлуночки розширені, симетричні, диференціація сірої та білої речовини порушена. Виявляються вогнища набряку білої речовини без явища mass-ефекту: в правій скроневій частці 20 × 13 мм, в передньому відділі правої лобної частки 18 × 11 мм, в правому лобно-тім'яному відділі 55 × 22 мм, в лівій лобній долі 42 × 20 мм, в лівому тім'яно-скроневому відділі 22 × 13 мм – з найбільшою вірогідністю перифокальний запальний процес (мал. 2).

Після консультації нейрохірурга спрямований у відділення нейроінфекцій. У неврологічному статусі: загальмований, у місці та часі не орієнтований. Критика знижена. Відповіді не адекватні. Моторна афазія. Згладженість лівої носогубної складки, опущений лівий куточок рота. Девіація



Мал. 2. МРТ хворого П., 39 р. до лікування.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кінчика язика ліворуч. Лівобічний геміпарез. Симптом Бабінського (+), симптом Штрюмпеля (+) зліва. Хиткість у позі Ромберга. Акалькулія.

При спинномозковій пункції ліквор прозорий, витікав під підвищеним тиском. Патологічних змін в лікворі не було. Методом ІФА в лікворі та крові виявлено високі титри IgG до HHV-8 – 154,7 МО/мл та 682 МО/мл відповідно (91-й день хвороби). У крові: Hb 127 г/л, лейкоц. 12,5 Г/л, п. 6 %, с. 67 %, лімф. 18 %, м. 9 %, ШОЕ 10 мм/год. В імунному статусі – підвищення сенсibiliзації нейтрофілів до нейроспецифічних білків, антитіл до загального білка мієліну, зниження кількості клітин-кілерів і цитотоксичної активності лімфоцитів.

Лікування: цимевен, імуноглобулін нормальний людський внутрішньовенно крапельно, інтрон А, кортикостероїди, маніт, реосорбілакт, реополіглюкін, ноотропи, антибіотики, вітаміни, гепатопротектори, судинні препарати. Під дією проведеної терапії хворий став адекватним, орієнтованим, критичним. Скарг не має. Явища геміпарезу повністю регресували. Залишалися помірні порушення пам'яті. При повторній МРТ головного мозку 2.09.2004 виявлялась лейкоцистозія лобних, тім'яних та скроневих часток. МРТ від 13.05.2005 р. – порівняно з МРТ від 12.08.04 та 2.09.2004 р. вогнища та інтенсивність сигналу від них зменшились (мал. 3), пацієнт практично здоровий. Працює.

Лікування уражень нервової системи, викликаних вірусами герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів, складне. За даними літератури та нашими власними спостереженнями, ці віруси резистентні до препаратів ацикловіру, тому використовується ганцикловір (цимевен).

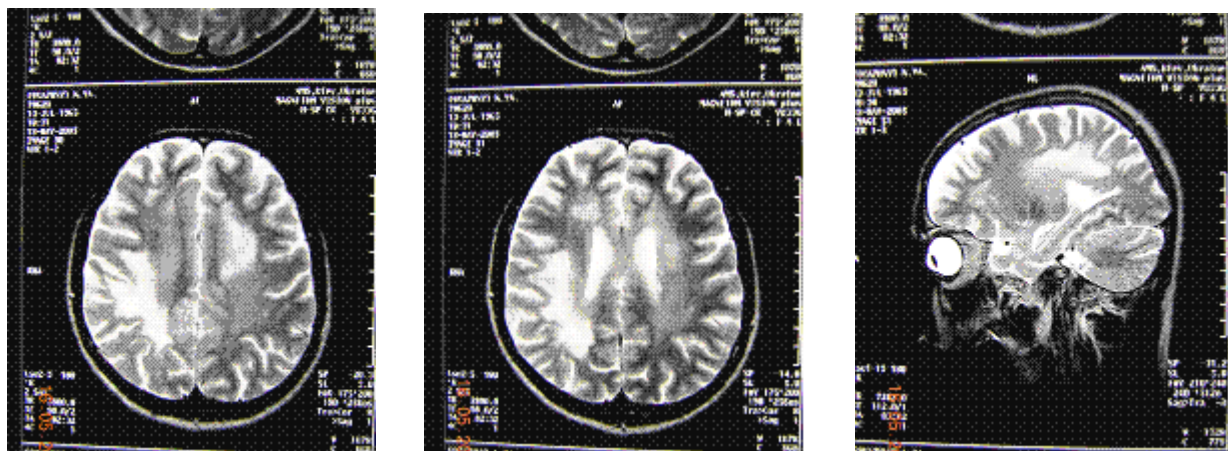
Цимевен призначали по 10 мг/кг маси тіла внутрішньовенно щодня протягом 10-14 днів, рідше –

21 день. У двох випадках при енцефаліті за етіологічною участю HHV-6 ще протягом двох тижнів хворі одержували цимевен у таблетках по 3 г на добу. Призначалась імунозамісна та інтерферозамісна терапія. Імунозамісна терапія проводилась імуноглобуліном нормальним людини для внутрішньовенного введення по 25 або 50 мл (1,25-2,5 г IgG відповідно) 5 % розчину 5 або 10 днів поспіль залежно від тяжкості хвороби. З препаратів інтерферону призначали інтрон А по 3 млн ОД через день – 6 або 10 ін'єкцій внутрішньом'язово, або роферон А чи лаферон по 3 млн ОД через день 5 або 10 ін'єкцій, призначались також судинні препарати, вітаміни, антиоксиданти, десенсибілізуючі засоби.

Зазначена терапія приводила до елімінації вірусів з крові та ліквору, IgM не визначався, титри IgG в процесі лікування зменшувались. Але у двох хворих до 3 місяців та в одного – протягом 1 року не наставала елімінація вірусу зі слини, хоча динаміка клінічних симптомів була позитивною. Це розцінюємо як прояв в'ялоперебігаючої інфекції з носійством вірусу.

### Висновки

1. Ураження нервової системи вірусами герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів спостерігались переважно в осіб молодого та зрілого віку.
2. Гострий перебіг недуги зареєстровано у 36,7 % хворих, підгострий – у 42,8 %, хронічний – у 20,5 %, середньотяжкий – у 73,5 %, тяжкий – у 26,5 %.
3. HHV-6, HHV-7, HHV-8 як етіологічні чинники виявлялись у поєднанні з іншими вірусами родини *Herpesviridae*.
4. HHV-6 частіше був асоційованим з розсіяним



Мал. 3. МРТ хворого П., 39 р. після лікування.

енцефаломієлітом і арахноенцефалітом, рідше – з енцефалітом, енцефаломієлітом, мієлітом, полірадікулоневритом, невритом лицевого нерву. При етіологічній участі HHV-7 частіше виникав арахноенцефаліт, рідше енцефаліт, розсіяний енцефаломієліт, синдром хронічної втоми, невротія лицевого нерва. При провідній ролі HHV-8 діагностовано арахноенцефаліт, розсіяний енцефаломієліт, енцефаліт.

5. Терапія уражень нервової системи, спричинених HHV-6, HHV-7, HHV-8, повинна включати препарати ганцикловіру, імуноглобуліни, інтерферони.

### Література

1. Хахалин Л.Н., Соловьєва Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клин. фармакология и терапия. – 1998. – Т. 7, № 1. – С. 1-7.
2. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal for exantema subitum // Lancet. – 1988. – V. 1. – P. 1065-1067.
3. Chan Paul K.S., Ng Ho-Keung, Hui Matie. Prevalence and distribution of human herpes virus 6 variant A and B in adult human brain // J. Med. Virol. – 2001. – V. 64, N 1. – P. 42-46.
4. Frenkel N., Schirmer E.C., Wyatt L.S. et al. Isolation of a new herpesvirus from CD4+ T cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – V. 87. – P. 748-752.
5. Chang Y., Ceserman E., Pessin M.S. et al. Identification of herpesvirus like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma // Science. – 1994. – V. 266. – P. 1865-1869.
6. Freitas Ronaldo B., Monteiro Taita A.F. Out breaks of human herpes virus 6 (HHV6) infection in day-car centers in Blemen, Brazil // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. – 2000. – V. 42, N 6. – P. 305-311.
7. Caserta M., Meck D.J., Dewhurst S. Human herpes virus 6 // Clin. Infect. Dis. – 2001. – V. 27, N 6. – P. 829-833.
8. Cavazzuti G.B., Portolani M., Bertolani M.F. Marotti F. Human herpes virus 6 and febrile seizures: Pap. 22th Meet. Soc. Eur. Neurol. Pediat (SENP) «Child Neurol.», Genoa, Nov. 30-Dec. 3, 1994// Gaslini. – 1995. – V. 27, N 2, Suppl. 1. – P. 93.
9. Takako Yamamoto, Yochiko Nakamura. A single tube PCR assay for simultaneous amplification of HSV-1/2, VZV, CMV, HHV-6A/-6B, and EBV DNAs in cerebrospinal fluid from patients with virus-related neurological diseases // J. Neurovirology. – 2000. – V. 6. – P. 410-417.
10. Duncan Clarc. Human Herpesvirus Type 6 and Multiple Sclerosis // Herpes. – 2004. – V. 11, Suppl. 2. – A112-A119.
11. Деконенко Е.П., Лобов М.А., Идрисова Ж.Р. Поражения нервной системы, вызванные вирусами герпеса // Неврологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 46-51.
12. Ward K.N., Kalima P., Macleod K.M., Rioedau T. Neuroinvasion during delayed primary HHV-7 infection in an immunocompetent adult with encephalitis and flaccid paralysis // J. Med. Virology. – 2002. – V. 67. – P. 538-541.
13. Tetsushi Yoshikawa, Masaru Ihria, Kyoko Suzuki et al. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms // Arch. Dis. Childhood. – 2000. – V. 83, N 2. – P. 170-171.
14. Menz A.M., Eggers H.J. Die neuen herpesviren HHV-6, HHV-7, HHV-8 and Krankelsbleter // H+G. – 1998. – V. 73, N 4. – P. 200-206.
15. Ranger- Rozes S., Nicot T., Denis F. Les neoveral herpesvirus humanis HHV-6 et HHV-7 // Eurobiological. – 1995. – V. 29, N 216. – P. 47-51.
16. Ward K.N. The new human herpesviruses: Abstr. IBMS Congr., 1995 // Brit. J. Biomed. Sci. – 1996. – V. 53, N 1. – P. 84.
17. Gautheret-Dejean A. HHV-6, HHV-7 et rein: ReU «Retlexion en nephrology» des laboratoires Sorin. medical. Paris. 2 dec., 1999 // Nefrologie. – 2001. – V. 22, N 6. – P. 309-311.
18. Маричев И.Л. Вирус герпеса человека – тип 6 // Лаб. диагностика. – 2003. – № 3. – С. 35-38.

### **PARTICULARITIES OF THE CLINICAL TREATMENT OF THE DEFEATS OF THE NERVOUS SYSTEM, CAUSED BY HUMAN HERPES-VIRUSES OF TYPES 6, 7 AND 8**

A.O. Rudenko, L.V. Muravska, T.H. Berestova, B.A. Parhomets, M.V. Okruzhnov, Zh.P. Sydorova, O.A. Karlovsky

**SUMMARY.** 49 patients with defeats of nervous system, in etiology of which participated human herpesviruses 6 (HHV-6), 7 (HHV-7) and 8 (HHV-8), were examined. The defeats of nervous system by the mentioned viruses prevailed in young and mature patients. Acute, subacute and chronic course of the disease was registered. The specified viruses as etiologic factors were revealed in combination with the other viruses of Herpesviridae family. HHV-6 was more often associated with diffused encephalomyelitis and arachnoencephalitis. HHV-7 and HHV-8 more often caused arachnoencephalitis. The therapy of nervous system defeats, caused by HHV-6, 7 and 8 should include the preparations of ganciclovir, immunoglobulins, interferons.