

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНІ ВІРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ 1 ТА 2 ТИПУ	7
УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ	41
УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНІ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА – БАРР	62
УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНІ VARICELLA ZOSTER VIRUS	68
УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНІ ВІРУСОМ ГЕРПЕСУ ЛЮДИНИ 6 ТИПУ	81
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	84

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- ВГЛ – вірус герпесу людини
ВЕБ – вірус Епштейн – Барр
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ – вірус простого герпесу
ГВ – герпесвіруси
ГВНІ – герпесвірусна нейроінфекція
ГЕ – герпетичний енцефаліт
ГЕБ – гемато-енцефалічний бар'єр
ГІ – герпетичні інфекції
ДВЗ-синдром – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕЕГ – електроенцефалограма
ЕМ – електронна мікроскопія
ІЛ – інтерлейкін
ІФА – імуноферментний аналіз
ІФН – інтерферон
КТ – комп'ютерна томографія
МО – міжнародна одиниця
МРТ – магнітно-резонансна томографія
НІ – нейроінфекції
ПНС – периферична нервова система
РЗК – реакція зв'язування комплементу
РНІАВ – реакція нейтралізації інфекційної активності вірусу
РНК – рибонуклеїнова кислота
РС – розсіяний склероз
СМР – спинномозкова рідина
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
ХГЕ – хронічний герпетичний енцефаліт
ЦМВ – цитомегаловірус
ЦМВІ – цитомегаловірусна інфекція
ЦНС – центральна нервова система
TLR-3 – толл-подібний рецептор 3
VZV – Varicella Zoster Virus

ВСТУП

Нейроінфекції (НІ) – надзвичайно гетерогенна група захворювань центральної нервової системи (ЦНС) та периферичної нервової системи (ПНС) інфекційної етіології, що характеризується, як правило, тяжким перебігом, високою летальністю і стійкою інвалідизацією. За матеріалами дослідників, НІ становлять майже 30–40 % від усієї патології нервової системи. Протягом останніх років, завдяки впровадженню молекулярно-біологічних методів, нейровізуалізації, досягненням генетики, імунології, частота діагностики даної патології зростає. Однак точних даних про поширення патології нервової системи герпетичного генезу в Україні дотепер немає.

Патогенні властивості збудників НІ постійно змінюються, що є результатом не лише еволюції та мінливості, а й наслідком неконтрольованого застосування різних антибактеріальних, протівірусних, імуномодулюючих препаратів, складної епідеміологічної ситуації щодо вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)-інфекції, туберкульозу. Усе це призвело до виникнення стійких до хіміопрепаратів вірусних штамів і усе частішої появи складних асоціацій мікроорганізмів (мікст-інфекцій).

Герпетичний енцефаліт (ГЕ) – найчастіша і найтяжча форма спорадичного енцефаліту. За матеріалами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у структурі смертності від вірусних інфекцій ГЕ займає друге місце. Частка ГЕ складає 10–20 % від загального числа вірусних енцефалітів. Захворюваність ГЕ становить близько 4–5 випадків на 1 млн осіб на рік. Летальність при цій патології становить 15–20 %, а без протівірусної терапії сягає 70 %. У пацієнтів, що вижили, часто зберігається стійкий неврологічний дефіцит. Дана патологія не має вікових, сезонних і гендерних груп підвищеного ризику. ГЕ може розвинути як у зв'язку з реактивацією латентно існуючої інфекції (у 2/3 хворих), так і при екзогенному інфікуванні високовірулентним штамом вірусу (у 1/3 хворих). Рання діагностика ГЕ покращує прогноз захворювання у зв'язку з можливістю своєчасного проведення етіотропної терапії.

Сьогодні інфікованість вірусами герпесу і пов'язана з ними захворюваність у загальній популяції випереджає швидкість приросту населення Землі. ВООЗ застерігає світове товариство про небезпеку прихованої пандемії герпетичної інфекції (ГІ). Відомо, що від 70 до

90 % населення світу інфіковано одним або декількома типами вірусу герпесу і у 50 % з них через відсутність стійкого імунітету щорічно спостерігаються рецидиви захворювання. При цьому інфікованість вірусом простого герпесу (ВПГ) 1 типу становить 90–97 %, ВПГ 2 типу – майже 40 %.

Серед усіх вірусних збудників герпесвіруси (ГВ) як причина смерті стоять на другому місці після грипу. У США щорічно у 1 600 000 молодих жінок розвивається генітальний герпес, викликаний ВПГ 2 типу, і у більше ніж 2 % вагітних відзначається сероконверсія до нього протягом вагітності. Летальність при ГІ у новонароджених сягає 30 %, а у 20 % дітей, які вижили, відзначаються ураження нервової системи. Частота даного захворювання в США становить 8–60 випадків на 100 000 пологів. Саме майбутня мати є основним джерелом інфекції для плода та новонародженого.

Є дані, що до 5-річного віку близько 60 % дітей вже інфіковано вірусами герпесу, а до 15 років їх частка становить 90 %. Більшість людей є довічними вірусоносцями. Причому у 85–100 % випадків первинна інфекція у них має безсимптомний перебіг і тільки в 1–15 % – у вигляді системної інфекції.

Є роботи, котрі вказують на роль ГВ у виникненні розсіяного склерозу (РС). Проведеними дослідженнями встановлено, що у 75 % пацієнтів з РС в тканинах ЦНС виявлені клітини, активно інфіковані вірусом герпесу людини (ВГЛ) 6 типу. Представлений також зв'язок між вірусними інфекціями і загостренням РС із розвитком вогнищ демієлінізації. Виявлена роль ГВ у розвитку епілептичних нападів.

У зв'язку з цим ГІ стали однією з провідних медико-соціальних проблем і набувають загальнодержавного значення. Деякі науковці вважають, що саме ГВ відповідальні за значну частину інфекційної патології людини і характеризуються великим розмаїттям шляхів передачі збудника, які здатні уражати практично всі органи і системи людського організму, реплікуватися в усіх клітинах організму: лейкоцитах, тканинних макрофагах, моноцитах, фібробластах, епітеліальних і нервових клітинах, мають тропність до Т-лімфоцитів, спричиняючи їх ураження, поступаючи за руйнівним ефектом лише ВІЛ.

УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНІ ВІРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ 1 ТА 2 ТИПУ

ВПГ були відкриті V. Gruter в 1912 р. Вони належать до родини Herpesviridae, підродини Alphaherpesvirinae.

У більшості випадків інфікування ВПГ 1 і 2 типів відбувається в перші 5 років життя повітряно-крапельним шляхом, при прямому контакті або через предмети побуту (наприклад, через рушник). Пізніше – пероральним (через поцілунки), статевим, трансфузійним (при переливанні крові), трансплацентарним (від матері до плода), трансплантаційним (при пересадці органів) шляхом. У кожної людини захворювання може мати різний перебіг. На цей процес впливають вік, стать, стан імунної системи та супутні захворювання. Джерелом ВПГ-інфекції є особи з різними формами захворювання (у тому числі латентними), а також вірусоносії. ВПГ 1 типу передається повітряно-крапельним і контактним шляхом, уражає шкіру, слизові оболонки, ЦНС. Так, під час кашлю або чхання вірус, що знаходиться у крапельках слини, потрапляє на шкіру та інші поверхні й зберігається на них упродовж однієї години. На вологих поверхнях він виживає протягом 3–4 годин, що може бути причиною епідемічного спалаху в дитячих дошкільних установах. Зараження може здійснюватися також через предмети вжитку, інфіковані слиною хворого чи вірусоносія.

Раніше вважали, що ВПГ 1 типу викликає назолабіальний герпес, а ВПГ 2 типу – генітальний. Зараз встановлено, що обидва збудники можуть спричиняти герпетичні ураження як однієї, так і іншої локалізації. Генералізований герпес частіше викликає ВПГ 2 типу. Обидва віруси термолабільні, при температурі +50–+52 °С інактивуються через 30 хв, швидко руйнуються під впливом ультрафіолетових і рентгенівських променів; однак при низьких температурах віруси зберігаються довго (при -20–-70 °С – десятиліттями). В осіб з імунodefіцитом – при синдромі набутого імунodefіциту, онкологічних, гематологічних хворобах, при вживанні імунodefісепантів – герпес може набувати поширеного характеру. Везикульозні висипання з'являються на шкірі тулуба, голові, обличчі, кінцівках, можуть утворюватись виразки, хвороба супроводжується вираженою інтоксикацією.

Як відомо, ВПГ 2 типу передається переважно статевим шляхом і є збудником генітального герпесу в людей. Ця форма інфекції зумовлена реактивацією вірусу із сакральних сенсорних нервових гангліїв і його відцентровим поширенням уздовж периферичних нервів до слизових оболонок та шкіри статевих органів. Тому генітальний герпес слід розглядати як парціальну форму гангліорадикулоневриту, а не як винятково гінекологічну або урологічну проблему. Крім того, ВПГ 2 типу є причиною орофасіального герпесу в 10 % випадків цієї патології. Зрідка трапляється дисемінований шкірний герпес, спричинений ВПГ 2 типу, який асоціюється з високим ризиком розвитку неврологічних ускладнень. ВПГ 2 типу може спричинити такі самі форми ураження нервової системи, що і ВПГ 1 типу, але зумовлює НІ набагато рідше, оскільки менше поширений у людській популяції. J. R. Berger та S. Houff вказують на 50 % гомологію в структурі геному цих вірусів. Існують відмінності між нейроінфекційними ураженнями при реактивації ВПГ 1 типу і ВПГ 2 типу. Так, ВПГ 2 типу частіше спричиняє менінгіт, тоді як ВПГ 1 типу – енцефаліт. Після скроневого енцефаліту внаслідок ВПГ 2 типу вище ризик розвитку гострого ретинального некрозу, що вказує на полегшену трансмісію вірусу з енцефалітичного вогнища до клітин сітківки ока.

НІ, спричинена ВПГ 2 типу, частіше рецидивує, тому такі пацієнти потребують ретельного моніторингу і призначення пролонгованих курсів протівірусного лікування. Крім того, ВПГ 2 типу частіше, ніж ВПГ 1 типу, уражає немовлят. Як повідомляють R. Whitley та співавт., ВПГ 2 типу є причиною неонатального енцефаліту в 90 % випадків цієї патології. Зараження відбувається інтранатально при збігу епізоду генітального герпесу в матері та періоду пологів. За даними L. Corey та співавт., у немовлят із енцефалітами, спричиненими ВПГ 2 типу, частіше трапляються судоми, вищий плеоцитоз, вираженіше підвищення концентрації білка в спинно-мозковій рідині (СМР), енцефалітичні вогнища у головному мозку за даними комп'ютерної томографії (КТ), ніж при НІ, що спричинена ВПГ 1 типу. Також ВПГ 2 типу частіше стає причиною внутрішньоутробної інфекції плода, оскільки може уражати останнього контактним шляхом – зі статевих шляхів через плодові оболонки без формування віремії. ВПГ 2 типу спричиняє ураження спинного мозку переважно на попереково-крижовому рівні, тоді як ВПГ 1 типу – на шийному. Така відмінність пов'язана з місцем латентності цих вірусів.

ВПП 1 типу перебуває в латентному стані здебільшого в гасеровому вузлі трійчастого нерва, що зумовлено переважним повітряно-крапельним механізмом передачі вірусу. Водночас ВПП 2 типу міститься в крижових спінальних сенсорних гангліях, оскільки передається здебільшого статевим шляхом. Тому, при доцентровому поширенні вірусу в разі його реактивації мієліт формується саме в попереково-крижовому відділі спинного мозку, що є сегментарним рівнем щодо сакральних сенсорних гангліїв. ВПП 2 типу частіше уражає спинний мозок і ПНС, ніж ВПП 1 типу. Характерними проявами НІ, що спричинені ВПП 2 типу, є синдром Елсберга (гострий крижовий або попереково-крижовий радикуліт, менінгорадикуліт або менінгорадикулоневрит) та різні форми запалення спинного мозку. Описано такі спінальні форми внаслідок ураження ВПП 2 типу: мієліти, некротична мієлопатія у пацієнтів із тяжкою імуносупресією, ізольоване запалення медулярного конуса та кінського хвоста. Серед мієлітів, що викликані ВПП 2 типу, відомі переважно поперечні та фокальні варіанти, а також – так звані висхідні мієліти з поступовим поширенням патологічного процесу на грудний відділ спинного мозку у висхідному напрямку та мультифокальні мієліти з багатоголищевим ураженням на різних рівнях спинного мозку, розділеними ділянками інтактної паренхіми, що свідчить про транскліворну міграцію збудника з крижового відділу в разі рецидивування НІ.

Первинне інфікування ВПП 1 типу виникає в слизовій оболонці рота, після чого вірус потрапляє до трійчастого нерва, виникає розвиток латентної інфекції. Віруси проникають у чутливі нервові закінчення і вбудовуються у генетичний апарат нервових клітин, що не дає змоги елімінувати їх з організму. Під час реактивації ці вірусні агенти поновлюють активну репродукцію, мігрують уздовж нервових волокон і розмножуються у клітинах епітелію шкіри та слизових оболонок, що призводить до їхньої дистрофії та загибелі. Як указують J. Chataway et al., у 70 % всіх випадків ГЕ виявляються специфічні антитіла, що свідчить про реактивацію ВПП 1 типу як найбільш характерний механізм ураження ЦНС. Більшість науковців схиляються до думки, що в дітей розвиток ГЕ відбувається при первинній інфекції.

Іншим важливим шляхом потрапляння вірусу в нервову систему після віремії є проникнення через гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ). Існує припущення, що дія ВПП 1 типу у першу чергу націлена

на паренхіму скроневих часток головного мозку, іноді із залученням фронтальної або тім'яної частки.

ВПП 1 типу може проникати також через нюховий нерв або ретроградно з тригемінальних гангліїв і викликати ураження лобних та скроневих часток головного мозку. У дітей ГЕ виникає переважно при первинній інфекції. Вірусіндукований цитоліз призводить до вогнищевої або генералізованої загибелі нейронів. Характерне також периваскулярне запалення, запалення паренхіми сірої речовини мозку, базальних гангліїв, стовбура мозку з нейронофагією і формуванням гліальних вузлів.

Головною особливістю імунного статусу при ГІ є формування вторинного імунодефіциту. Порушення в імунній системі відіграють суттєву роль у персистенції вірусу та в патогенезі рецидивів. Відомо, що при порушеннях імунного статусу ГІ набуває більш тяжкого перебігу з частими та тривалими рецидивами, що пов'язано з недостатністю імунітету або з надлишковою імунною реакцією. Так, добре відомо, що часте рецидування та більш злоскісний перебіг герпетичних уражень відмічається в осіб з імуносупресією різного ступеню вираженості (наприклад, при онкологічних захворюваннях та лейкозах, при синдромі набутого імунодефіциту, після трансплантації органів і таке інше).

Факт персистенції та реплікації ВПП у нервових клітинах відомий давно. Але останні літературні повідомлення доводять, що ці процеси відбуваються і в клітинах імунної системи. Це призводить до загибелі або до зниження функціональної активності імуніцитів (зокрема в лімфоцитах та макрофагах), що сприяє розвитку вторинних імунодефіцитних станів, підтримуючи вірусну персистенцію. Імунна відповідь макроорганізму при ГІ обумовлена гуморальними та клітинними факторами. Особливості специфічного імунітету при герпесі пов'язані зі зміною мембран інфікованих клітин, з виникненням на їх поверхні рецепторів для імуноглобулінів. Велике значення має синтез антитіл проти оболонкових антигенів вірусу та мембранних антигенів інфікованих клітин. Як при первинному, так і при рецидивуючому герпесі послідовно синтезуються IgM, IgG та IgA. Протягом перших трьох тижнів захворювання з'являються антитіла, представлені спочатку IgM. Пізніше з'являються антитіла, що представлені IgG. При рецидиві одразу ж синтезуються антитіла класу G. Антитіла класу A утворюються пізніше та рееструються

недовго. Антитіла, що нейтралізують вірус (IgM, IgG), мають більш важливе значення при герпесі та зберігаються більш тривалий час, ніж антитіла, що зв'язують комплемент (IgA). Антитіла сприяють пригніченню виходу вірусу до навколишнього середовища. Феномен імунного пригнічення та вивільнення вірусу сприяє обмеженню розповсюдження ВПГ до інших чутливих клітин. Протигерпетичні антитіла пожиттєво зберігаються у крові людини. Але гуморальні імунні механізми не здатні попередити процес активації латентного ВПГ та виникнення рецидивів. Антитіла поряд із факторами клітинного імунітету послаблюють інтенсивність проявів інфекції, попереджують дисемінацію вірусу, сприяють активації сенсibilізованих лімфоцитів. Зв'язуючись з рецепторами інфікованих тканин, антитіла самостійно або в комплексі з антигеном порушують розпізнання цих клітин та їх лізис ефекторними клітинами та сенсibilізованими лімфоцитами. Так, протигерпетичні антитіла сприяють не тільки обмеженню інфекції та нейтралізації вірусу, але й підтримують інфекцію в латентному стані.

Велике значення при ГІ мають реакції клітинного імунітету, що здійснюються Т-кілерами, Т-ефекторами, макрофагами, поліморфно-ядерними лейкоцитами без участі специфічних протигерпетичних антитіл. Реакції клітинного імунітету спрямовані проти вірусів та інфікованих тканин для пригнічення репродукції вірусу та пов'язані з міграцією та утриманням макрофагів і лімфоцитів у вогнищі запалення. Велику роль відіграють макрофаги, які захоплюють вірусні частки та сприяють дисемінації інфекції. Відсутність периваскулярної інфільтрації при ГЕ ймовірно пов'язана з дефіцитом клітинного імунітету. Фактори клітинного імунітету сприяють лізису інфікованих клітин та вивільненню внутрішньоклітинних часток ВПГ для подальшої нейтралізації їх антитілами. Для контролю важкості ГІ клітинний імунітет важливіший, ніж гуморальний. В осіб з імунodefіцитом перебіг ГІ особливо тяжкий і виражається її хронічним перебігом та дисемінованими формами ураження. Цього не спостерігають у пацієнтів, у яких знижений лише гуморальний імунітет.

І. І. Протас та М. Є. Хмара розрізняють дві фази імунної відповіді організму на ВПГ: фазу локалізації вірусу на обмеженій анатомічній ділянці, і фазу пізнього специфічного впливу, направленого на пригнічення репродукції ВПГ і формування латентної інфекції. Фаза

локалізації включає активацію клітин моноцито-макрофагального ряду, які поглинають і руйнують ВПГ. Активація комплемента прискорює мобілізацію і сприяє направленому рухові клітин до осередка запалення. Швидке вироблення інтерферону (ІФН)-бета (який виробляється неімунними лейкоцитами) і ІФН-альфа (який виділяють фібробласти) переводить чутливі клітини хазяїна в стан відносної резистентності до ВПГ. ІФН в свою чергу підвищують функцію макрофагів і неспецифічних цитотоксичних лімфоцитів, що швидко реагують на вірусінфіковані клітини і руйнують їх. Неповноцінність клітинного імунітету як у період рецидиву, так і в період ремісії ГЕ, є відзеркаленням вторинного імунодефіциту.

Відомо, що в умовах норми мозок захищений від нейроантитіл бар'єрами: ГЕБ, гематолікворним, лікворотканевим, гліоневральним, але є зони недостатності ГЕБ, які розташовані в навколошлуночкових структурах гіпоталамуса, навколо гіпоталамічних нейросекреторних ядер, в серединному підвищенні, де має місце дефект не тільки ГЕБ, але й гліонейронального бар'єру. Виявлення антитіл в цих ділянках мозку в нормі свідчить про можливість проникнення нейроантитіл через ГЕБ. Різні відділи мозку мають різну проникливість ГЕБ по відношенню до IgG, які проникають в гіпоталамус, гіпокамп, стріатум та інші структури. При енцефалітах і менінгітах має місце дисфункція ГЕБ сумісно з інтрацелюлярним синтезом імуноглобулінів.

В періоді рековалесценції, коли хворі мають клінічне покращення стану, у них виявляються аутоімунні порушення, які, можливо, відіграють певну роль в формуванні резидуальних явищ. Також припускається участь аутоімунних реакцій в патогенезі затяжних форм менінгітів і менінгоенцефалітів. При вивченні складу СМР у хворих хронічним ГЕ (ХГЕ) виявлені продукти розпаду мієліну, що свідчить про розвиток демієлінізуючого процесу, і ці показники корелюють з вираженністю морфологічних змін в ЦНС. Виявлення у пацієнтів з ХГЕ в СМР і сироватці крові антитіл до білків нейроволокон і підвищення концентрації β_2 -мікроглобуліну вказує на розвиток аутоімунного процесу.

Особливості структурної організації нервової системи (неоднорідність тканинних структурних елементів строми мозку, різний ступінь зрілості ектодермальних елементів) також визначають перебіг уражень ЦНС. Ще складнішими є механізми, що обумовлюють