

ВСТУП	9
1. HSV1	13
1.1 Патогенез	13
1.1.1 Загальні положення	13
1.1.2 Первинний імунodefіцит	17
1.1.2.1 Класичні імунodefіцити	17
1.1.2.2 Некласичні імунodefіцити	18
1.1.2.3 Селективні імунodefіцити	18
1.1.3 Вторинний імунodefіцит	20
1.1.4 Хірургічні втручання	23
1.2 Епідеміологія	24
1.3. Клінічні прояви.	25
1.3.1 Серозний менінгіт	25
1.3.2 Скренеий енцефаліт	26
1.3.2.1 Неврологічні синдроми	26
1.3.2.2 Клінічна гетерогенність	30
1.3.2.3 Наслідки скренеого HSV1-енцефаліту	34
1.3.3 Стобуровий енцефаліт	39
1.3.4 Інші клінічні форми HSV1-нейроінфекції	41
1.3.5 Ураження спинного мозку	49
1.3.6 Ураження периферичної нервової системи	50
1.3.7 Прогресуючі і рецидивні форми HSV1-енцефаліту	52
1.3.8 Дисемінована HSV1-інфекція	58
1.4. Ускладнення	59
1.4.1 Ранні ускладнення	59
1.4.2 Відтерміновані ускладнення	64
1.5 Естрацеребральні ураження	69
1.6 Діагностика	70
1.6.1 Клінічна діагностика	70
1.6.2 Лабораторні тести для ідентифікації вірусу.	70
1.6.3 Дослідження спинномозкової рідини	74
1.6.4 Інші лабораторні тести	74
1.6.5 Дослідження очного дна	75
1.6.6 Електроенцефалографія і викликані потенціали	75
1.6.7 Нейровізуаліація у конвенційних режимах	77
1.6.8 Функціональні нейровізуалізаційні тести	79
1.6.9 Воксельна морфометрія	82
1.6.10 Біопсія мозку і патоморфологічні дослідження	82
1.6.11 Імунологічне тестування	84
1.6.12 Інші діагностичні маніпуляції	84

ВСТУП	9
1. HSV1	13
1.1 Патогенез	13
1.1.1 Загальні положення	13
1.1.2 Первинний імунodefіцит	17
1.1.2.1 Класичні імунodefіцити	17
1.1.2.2 Некласичні імунodefіцити	18
1.1.2.3 Селективні імунodefіцити	18
1.1.3 Вторинний імунodefіцит	20
1.1.4 Хірургічні втручання	23
1.2 Епідеміологія	24
1.3. Клінічні прояви.	25
1.3.1 Серозний менінгіт	25
1.3.2 Скренеий енцефаліт	26
1.3.2.1 Неврологічні синдроми	26
1.3.2.2 Клінічна гетерогенність	30
1.3.2.3 Наслідки скренеого HSV1-енцефаліту	34
1.3.3 Стобуровий енцефаліт	39
1.3.4 Інші клінічні форми HSV1-нейроінфекції	41
1.3.5 Ураження спинного мозку	49
1.3.6 Ураження периферичної нервової системи	50
1.3.7 Прогресуючі і рецидивні форми HSV1-енцефаліту	52
1.3.8 Дисемінована HSV1-інфекція	58
1.4. Ускладнення	59
1.4.1 Ранні ускладнення	59
1.4.2 Відтерміновані ускладнення	64
1.5 Естрацеребральні ураження	69
1.6 Діагностика	70
1.6.1 Клінічна діагностика	70
1.6.2 Лабораторні тести для ідентифікації вірусу.	70
1.6.3 Дослідження спинномозкової рідини	74
1.6.4 Інші лабораторні тести	74
1.6.5 Дослідження очного дна	75
1.6.6 Електроенцефалографія і викликані потенціали	75
1.6.7 Нейровізуаліація у конвенційних режимах	77
1.6.8 Функціональні нейровізуалізаційні тести	79
1.6.9 Воксельна морфометрія	82
1.6.10 Біопсія мозку і патоморфологічні дослідження	82
1.6.11 Імунологічне тестування	84
1.6.12 Інші діагностичні маніпуляції	84

1.7 Диференційний діагноз	85
1.8. Лікування	87
1.8.1 Ацикловір і аналоги	88
1.8.2 Інші противірусні препарати	89
1.8.3 Резистентність до ацикловіру	90
1.8.4 Імунотерапевтичні втручання	91
1.8.5 Хірургічні втручання	92
1.8.6 Керована гіпотермія та інші засоби лікування інтракраніальної гіпертензії	93
1.8.7 Глюкокортикоїди	93
1.8.8 Лікування епілептичного синдрому	94
1.8.9 Антитромботична терапія	94
1.8.10 Психотропне лікування	94
1.9. Прогноз	95
1.10 Летальність	96
1.11 Список рекомендованих літературних джерел	96
2. HSV2	132
2.1 Патогенез	133
2.2 Епідеміологія	136
2.3 Клінічні прояви	137
2.3.1 Менінгіт	137
2.3.2 Скроневий енцефаліт	142
2.3.3 Інші церебральні форми нейроінфекції	144
2.3.4 Ураження спинного мозку і периферичної нервової системи	148
2.3.5 Природжена інфекція	152
2.4. Ускладнення	153
2.5 Наслідки нейроінфекції	156
2.6 Діагностика	157
2.6.1 Герпетичний висип	157
2.6.2 Методи ідентифікації вірусу	158
2.6.3 Дослідження ліквору	161
2.6.4 ЕЕГ	162
2.6.5 Методи нейровізуалізації	163
2.6.6 Патоморфологічні дослідження	165
2.7 Лікування	165
2.7.1 Противірусні препарати	165
2.7.2 Імунотерапія	168
2.7.3 Стероїди	169
2.7.4 Інші терапевтичні втручання	169
2.8 Профілактика	170
2.9 Список рекомендованих літературних джерел	170

1.7 Диференційний діагноз	85
1.8. Лікування	87
1.8.1 Ацикловір і аналоги	88
1.8.2 Інші противірусні препарати	89
1.8.3 Резистентність до ацикловіру	90
1.8.4 Імунотерапевтичні втручання	91
1.8.5 Хірургічні втручання	92
1.8.6 Керована гіпотермія та інші засоби лікування інтракраніальної гіпертензії	93
1.8.7 Глюкокортикоїди	93
1.8.8 Лікування епілептичного синдрому	94
1.8.9 Антитромботична терапія	94
1.8.10 Психотропне лікування	94
1.9. Прогноз	95
1.10 Летальність	96
1.11 Список рекомендованих літературних джерел	96
2. HSV2	132
2.1 Патогенез	133
2.2 Епідеміологія	136
2.3 Клінічні прояви	137
2.3.1 Менінгіт	137
2.3.2 Скроневий енцефаліт	142
2.3.3 Інші церебральні форми нейроінфекції	144
2.3.4 Ураження спинного мозку і периферичної нервової системи	148
2.3.5 Природжена інфекція	152
2.4. Ускладнення	153
2.5 Наслідки нейроінфекції	156
2.6 Діагностика	157
2.6.1 Герпетичний висип	157
2.6.2 Методи ідентифікації вірусу	158
2.6.3 Дослідження ліквору	161
2.6.4 ЕЕГ	162
2.6.5 Методи нейровізуалізації	163
2.6.6 Патоморфологічні дослідження	165
2.7 Лікування	165
2.7.1 Противірусні препарати	165
2.7.2 Імунотерапія	168
2.7.3 Стероїди	169
2.7.4 Інші терапевтичні втручання	169
2.8 Профілактика	170
2.9 Список рекомендованих літературних джерел	170

3. VZV	177
3.1 Патогенез	177
3.2 Епідеміологія	183
3.3 Клінічні прояви	185
3.3.1 Оперізуючий герпес	185
3.3.2 Синдром вогнищевої рухової слабкості	186
3.3.3 Ураження краніальних нервів при оперізуючому герпесі	187
3.3.4 VZV-менінгіт	194
3.3.5 Енцефаліт, викликаний VZV	195
3.3.6 Гостра мозочкова атаксія і церебеліт	204
3.3.7 Відтермінований геміпарез	206
3.3.8 VZV-васкулопатія	207
3.3.9 Мієліт VZV-етіології	215
3.3.10 Інші ураження периферичної нервової системи	217
3.3.11 Внутрішньоутробна інфекція	221
3.3.12 Дисемінована VZV-інфекція і вірусний сепсис	222
3.4 Наслідки та ускладнення VZV-нейроінфекції	223
3.5 Діагностика VZV-нейроінфекції	229
3.5.1 Шкірні висипання	229
3.5.2 Методи ідентифікації вірусу	229
3.5.3 Нейровізуалізація	231
3.5.4 Дослідження цереброспінальної рідини	232
3.5.5 Патоморфологічні дослідження	233
3.5.6 Імунологічні дослідження	233
3.5.7 Інші дослідження	234
3.6 Лікування VZV-нейроінфекції	234
3.6.1 Протівірусні препарати	234
3.6.2 Імунотерапія	238
3.6.3 Подолання резистентності до протівірусного лікування	241
3.6.4 Стероїди	242
3.7 Профілактика	243
3.8 Список рекомендованих літературних джерел	243
4. EBV	263
4.1 Патогенез	263
4.2 Епідеміологія	267
4.3 Клінічні прояви	268
4.3.1 Онкологічні ураження	268
4.3.2 Синдром хронічної втоми	273
4.3.3 Менінгіт	274
4.3.4 Васкуліт церебральних судин	275
4.3.5 Енцефаліт	276
4.3.6 Ураження спинного мозку	293
4.3.7 Ураження краніальних нервів і периферичної нервової системи	294

3. VZV	177
3.1 Патогенез	177
3.2 Епідеміологія	183
3.3 Клінічні прояви	185
3.3.1 Оперізуючий герпес	185
3.3.2 Синдром вогнищевої рухової слабкості	186
3.3.3 Ураження краніальних нервів при оперізуючому герпесі	187
3.3.4 VZV-менінгіт	194
3.3.5 Енцефаліт, викликаний VZV	195
3.3.6 Гостра мозочкова атаксія і церебеліт	204
3.3.7 Відтермінований геміпарез	206
3.3.8 VZV-васкулопатія	207
3.3.9 Мієліт VZV-етіології	215
3.3.10 Інші ураження периферичної нервової системи	217
3.3.11 Внутрішньоутробна інфекція	221
3.3.12 Дисемінована VZV-інфекція і вірусний сепсис	222
3.4 Наслідки та ускладнення VZV-нейроінфекції	223
3.5 Діагностика VZV-нейроінфекції	229
3.5.1 Шкірні висипання	229
3.5.2 Методи ідентифікації вірусу	229
3.5.3 Нейровізуалізація	231
3.5.4 Дослідження цереброспінальної рідини	232
3.5.5 Патоморфологічні дослідження	233
3.5.6 Імунологічні дослідження	233
3.5.7 Інші дослідження	234
3.6 Лікування VZV-нейроінфекції	234
3.6.1 Протівірусні препарати	234
3.6.2 Імунотерапія	238
3.6.3 Подолання резистентності до протівірусного лікування	241
3.6.4 Стероїди	242
3.7 Профілактика	243
3.8 Список рекомендованих літературних джерел	243
4. EBV	263
4.1 Патогенез	263
4.2 Епідеміологія	267
4.3 Клінічні прояви	268
4.3.1 Онкологічні ураження	268
4.3.2 Синдром хронічної втоми	273
4.3.3 Менінгіт	274
4.3.4 Васкуліт церебральних судин	275
4.3.5 Енцефаліт	276
4.3.6 Ураження спинного мозку	293
4.3.7 Ураження краніальних нервів і периферичної нервової системи	294

4.4	Наслідки і ускладнення нейроінфекції	296
4.5	Діагностика	298
4.5.1	Методи ідентифікації вірусу	298
4.5.2	Дослідження ліквору	299
4.5.3	Нейровізуалізація	300
4.5.4	ЕЕГ	300
4.5.5	Імунологічні тести	301
4.5.6	Патоморфологічні дослідження	301
4.6	Лікування	303
4.6.1	Противірусні препарати	303
4.6.2	Стероїди	305
4.6.3	Імунотерапія	305
4.6.4	Інші втручання	307
4.7.	Список рекомендованих літературних джерел	308
5.	CMV	318
5.1	Патогенез	318
5.2	Епідеміологія	322
5.3.	Клінічні прояви	322
5.3.1	Природжена нейроінфекція	322
5.3.2	Менінгіт	327
5.3.3	Енцефаліт	328
5.3.4	Цитомегаловірусний васкуліт	337
5.3.5	Ураження спинного мозку	338
5.3.6	Ураження краніальних і периферичних нервів	339
5.4	Ускладнення	346
5.5	Діагностика	347
5.5.1	Методи ідентифікація вірусу	347
5.5.2	Дослідження цереброспінальної рідини	350
5.5.3	Нейровізуалізація	350
5.5.4	Імунологічні дослідження	352
5.5.5	Патоморфологія	352
5.5.6	Інші дослідження	354
5.6	Лікування	354
5.6.1	Противірусні препарати	354
5.6.2	Резистентність до ганцикловіру	357
5.6.3	Імунотерапія	359
5.6.4	Глюкокортикоїди	362
5.6.5	Інші терапевтичні втручання	362
5.7	Список рекомендованих літературних джерел	363
6.	HHV6	371
6.1	Патогенез	372
6.2.	Епідеміологія	378

4.4	Наслідки і ускладнення нейроінфекції	296
4.5	Діагностика	298
4.5.1	Методи ідентифікації вірусу	298
4.5.2	Дослідження ліквору	299
4.5.3	Нейровізуалізація	300
4.5.4	ЕЕГ	300
4.5.5	Імунологічні тести	301
4.5.6	Патоморфологічні дослідження	301
4.6	Лікування	303
4.6.1	Противірусні препарати	303
4.6.2	Стероїди	305
4.6.3	Імунотерапія	305
4.6.4	Інші втручання	307
4.7.	Список рекомендованих літературних джерел	308
5.	CMV	318
5.1	Патогенез	318
5.2	Епідеміологія	322
5.3.	Клінічні прояви	322
5.3.1	Природжена нейроінфекція	322
5.3.2	Менінгіт	327
5.3.3	Енцефаліт	328
5.3.4	Цитомегаловірусний васкуліт	337
5.3.5	Ураження спинного мозку	338
5.3.6	Ураження краніальних і периферичних нервів	339
5.4	Ускладнення	346
5.5	Діагностика	347
5.5.1	Методи ідентифікація вірусу	347
5.5.2	Дослідження цереброспінальної рідини	350
5.5.3	Нейровізуалізація	350
5.5.4	Імунологічні дослідження	352
5.5.5	Патоморфологія	352
5.5.6	Інші дослідження	354
5.6	Лікування	354
5.6.1	Противірусні препарати	354
5.6.2	Резистентність до ганцикловіру	357
5.6.3	Імунотерапія	359
5.6.4	Глюкокортикоїди	362
5.6.5	Інші терапевтичні втручання	362
5.7	Список рекомендованих літературних джерел	363
6.	HHV6	371
6.1	Патогенез	372
6.2.	Епідеміологія	378

6.3	Клінічні прояви	379
6.3.1	Менінгіт	379
6.3.2	Енцефаліт	379
6.3.3	Лімфопроліферативні ураження	397
6.3.4	HHV6-енцефалопатія	398
6.3.5	Ураження спинного мозку і периферичної нервової системи	401
6.3.6	Фебрильні судоми	403
6.3.7	Скронева медіанна епілепсія	405
6.3.8	Гіперчутливість до медикаментів	407
6.3.9	Синдром хронічної втоми	409
6.3.10	Природжена нейронфекція	410
6.4	Наслідки нейроінфекції	411
6.5	Діагностика	413
6.5.1	Методи ідентифікації вірусу	413
6.5.2	Нейровізуалізація	417
6.5.3	ЕЕГ	418
6.5.4	Дослідження ліквору	418
6.5.5	Імунологічні дослідження	419
6.5.6	Патоморфологічні дослідження	420
6.6	Лікування	420
6.6.1	Противірусні препарати	420
6.6.2	Стероїди	423
6.6.3	Імунотерапія	423
6.6.4	Інші втручання	424
6.7	Список рекомендованих літературних джерел	424
7.	HHV7	446
7.1	Характеристика нейроінфекції	446
7.2	Список рекомендованих літературних джерел	451
8.	HHV8	454
8.1	Характеристика нейроінфекції	454
8.2	Список рекомендованих літературних джерел	460
9.	Herpes simiae B	461
9.1	Характеристика нейроінфекції	461
9.2	Список рекомендованих літературних джерел	462
	ЗАКЛЮЧЕННЯ	464

6.3	Клінічні прояви	379
6.3.1	Менінгіт	379
6.3.2	Енцефаліт	379
6.3.3	Лімфопроліферативні ураження	397
6.3.4	HHV6-енцефалопатія	398
6.3.5	Ураження спинного мозку і периферичної нервової системи	401
6.3.6	Фебрильні судоми	403
6.3.7	Скронева медіанна епілепсія	405
6.3.8	Гіперчутливість до медикаментів	407
6.3.9	Синдром хронічної втоми	409
6.3.10	Природжена нейронфекція	410
6.4	Наслідки нейроінфекції	411
6.5	Діагностика	413
6.5.1	Методи ідентифікації вірусу	413
6.5.2	Нейровізуалізація	417
6.5.3	ЕЕГ	418
6.5.4	Дослідження ліквору	418
6.5.5	Імунологічні дослідження	419
6.5.6	Патоморфологічні дослідження	420
6.6	Лікування	420
6.6.1	Противірусні препарати	420
6.6.2	Стероїди	423
6.6.3	Імунотерапія	423
6.6.4	Інші втручання	424
6.7	Список рекомендованих літературних джерел	424
7.	HHV7	446
7.1	Характеристика нейроінфекції	446
7.2	Список рекомендованих літературних джерел	451
8.	HHV8	454
8.1	Характеристика нейроінфекції	454
8.2	Список рекомендованих літературних джерел	460
9.	Herpes simiae B	461
9.1	Характеристика нейроінфекції	461
9.2	Список рекомендованих літературних джерел	462
	ЗАКЛЮЧЕННЯ	464

Герпесвірусами інфіковано 90-95% населення, однак у більшості випадків ці патогени перебувають у латентному стані, не завдаючи серйозної шкоди здоров'ю людини. Існують навіть повідомлення про стимулюючий вплив такої інфекції на імунітет організму-хазяїна. Небезпечною є реактивована і меншою мірою – персистуюча герпесвірусна інфекція, при яких відбувається втрата належного контролю над цими вірусами з боку імунної системи людини. Реактивовані інфекції розвиваються здебільшого в імуноскомпрометованих осіб, хоча існують публікації щодо реактивації герпесвірусів в умовах імунокомпетентного стану. Сьогодні відомі 9 антропонозних збудників і ще один антропозоонозний агент – *Herpesvirus simiae B* – як причини герпесвірусних нейроінфекцій людини.

Ці віруси можуть уражати всі відділи нервової системи, починаючи від пірамідних нейронів кори півкуль великого мозку і закінчуючи периферичними терміналами в органах-ефекторах. Однак існують певні відмінності у тропізмі вірусів різних видів, що зумовлює неоднорідність клінічної картини викликаних ними нейроінфекцій. Так, HSV1 індукує здебільшого скроневий частковий енцефаліт, HSV2 – дифузний неонатальний енцефаліт, VZV – васкулопатії церебральних судин, EBV – субкортикальний енцефаліт, CMV – вентрикулоенцефаліт, HHV6 і HHV7 – лімбічний і мультифокальний лейкоенцефаліт, а HHV8 – неврологічні ускладнення саркоми Капоші. Існують відмінності і в ураженнях спинного мозку. Відомо, що HSV1 викликає переважно шийний мієліт, HSV2 – крижовий, VZV – грудний, EBV – шийний, CMV – попереково-крижовий, HHV6A, HHV6B і HHV7 – мієліти на будь-якому рівні, а HHV8 – шийний мієліт. Для хвороб периферичної нервової системи також ідентифікована видова диференціація. HSV1 часто зумовлює неврит лицьового нерву, HSV2 – синдром Елсберга, VZV – гангліорадикулоневрит і синдром Рамсая Ханта, EBV – оптичний неврит і брахіоплексопатію, CMV – неврит кохлеовестибулярного нерву, спінальний полірадикулярний синдром і полінейропатії периферичних нервів, HHV6 і HHV7 – неврити зорового і лицьового нервів, а HHV8 – полінейропатію периферичних нервів при мультицентричній хворобі Кастлемана.

Видові відмінності у клінічних формах типових нейроінфекцій обумовлені не тільки особливостями тропізму збудників, але й шляхами їх

Герпесвірусами інфіковано 90-95% населення, однак у більшості випадків ці патогени перебувають у латентному стані, не завдаючи серйозної шкоди здоров'ю людини. Існують навіть повідомлення про стимулюючий вплив такої інфекції на імунітет організму-хазяїна. Небезпечною є реактивована і меншою мірою – персистуюча герпесвірусна інфекція, при яких відбувається втрата належного контролю над цими вірусами з боку імунної системи людини. Реактивовані інфекції розвиваються здебільшого в імуноскомпрометованих осіб, хоча існують публікації щодо реактивації герпесвірусів в умовах імунокомпетентного стану. Сьогодні відомі 9 антропонозних збудників і ще один антропозоонозний агент – *Herpesvirus simiae B* – як причини герпесвірусних нейроінфекцій людини.

Ці віруси можуть уражати всі відділи нервової системи, починаючи від пірамідних нейронів кори півкуль великого мозку і закінчуючи периферичними терміналами в органах-ефекторах. Однак існують певні відмінності у тропізмі вірусів різних видів, що зумовлює неоднорідність клінічної картини викликаних ними нейроінфекцій. Так, HSV1 індукує здебільшого скроневий частковий енцефаліт, HSV2 – дифузний неонатальний енцефаліт, VZV – васкулопатії церебральних судин, EBV – субкортикальний енцефаліт, CMV – вентрикулоенцефаліт, HHV6 і HHV7 – лімбічний і мультифокальний лейкоенцефаліт, а HHV8 – неврологічні ускладнення саркоми Капоші. Існують відмінності і в ураженнях спинного мозку. Відомо, що HSV1 викликає переважно шийний мієліт, HSV2 – крижовий, VZV – грудний, EBV – шийний, CMV – попереково-крижовий, HHV6A, HHV6B і HHV7 – мієліти на будь-якому рівні, а HHV8 – шийний мієліт. Для хвороб периферичної нервової системи також ідентифікована видова диференціація. HSV1 часто зумовлює неврит лицьового нерву, HSV2 – синдром Елсберга, VZV – гангліорадикулоневрит і синдром Рамсая Ханта, EBV – оптичний неврит і брахіоплексопатію, CMV – неврит кохлеовестибулярного нерву, спінальний полірадикулярний синдром і полінейропатії периферичних нервів, HHV6 і HHV7 – неврити зорового і лицьового нервів, а HHV8 – полінейропатію периферичних нервів при мультицентричній хворобі Кастлемана.

Видові відмінності у клінічних формах типових нейроінфекцій обумовлені не тільки особливостями тропізму збудників, але й шляхами їх

проникнення до нервової системи. Встановлено, що HSV1 використовує переважно трансневральний, HSV2 – трансрадикулярний і контактний, VZV – гематогенний, трансрадикулярний і транспотичний, EBV і CMV – гематогенний, HHV6 – трансольфакторний і гематогенний, а HHV7 і HHV8 – гематогенний шляхи міграції до ЦНС.

Сьогодні встановлено, що герпесвіруси всіх видів можуть передаватися вертикально і бути причиною нейроінфекцій плоду, однак найчастіше це відбувається при реактивації CMV, HSV2 і VZV, що пов'язано з частим перебуванням цих патогенів в урогенітальному тракті вагітної, звідки можливе контактне зараження крізь плодові оболонки. Натомість інші герпесвіруси інфікують плід здебільшого при віремії, форсуючи плацентарний бар'єр, що вимагає глибшої імуносупресії в організмі матері. Крім того, відрізняється важкість природженої нейроінфекції, зумовленої різними герпесвірусами. Ті агенти, які наділені вираженим цитопатичним ефектом (HSV1, HSV2, VZV і CMV), зазвичай викликають важкі ураження нервової системи, тоді як при реактивації EBV, HHV6, HHV7 і HHV8, які володіють обмеженою цитопатичною дією, можливі малосимптомні форми ураження, наслідки яких можуть проявитися в пізнішому віці дитини.

Відмінності у тропізмі, шляхах міграції до ЦНС, формах нейроінфекцій і репродуктивній активності герпесвірусів різних видів впливають на результати параклінічних методів дослідження, які застосовуються для верифікації діагнозу. Так, ПЛР ліквору часто дає псевдонегативні результати при нейроінфекціях, викликаних альфа-герпесвірусами, що вимагає одночасного проведення альтернативних методів ідентифікації збудника. Натомість при реактивації EBV і бета-герпесвірусів, які використовують здебільшого гематогенний механізм проникнення до ЦНС, майже завжди позитивні результати ПЛР сироватки крові і цереброспінальної рідини. Щоправда, часом псевдонегативні результати ПЛР ліквору трапляються у разі HHV6-нейроінфекції, оскільки збудник може використовувати трансольфакторний шлях міграції до нервової системи. Натомість HHV8 чутливий до лактоферину, тому ПЛР слини і сироватки крові часто не виявляє збудника при реактивованій інфекції. В таких випадках доводиться використовувати біопсію лімфатичних органів, що є біологічним резервуаром вірусу в організмі людини. Виявлення EBV і бета-герпесвірусів в слини є показником персистуючої інфекції, яка в багатьох випадках не є загрозливою для здоров'я людини. Натомість ідентифікація альфа-герпесвірусів у слині вказує на реактивацію цих патогенів у регіонарних нервових сенсорних гангліях і є показанням для призначення відповідних терапевтичних втручань.

Незважаючи на подібність у структурі геному, герпесвіруси різних видів проявляють неоднакову чутливість до противірусних препаратів.

проникнення до нервової системи. Встановлено, що HSV1 використовує переважно трансневральний, HSV2 – трансрадикулярний і контактний, VZV – гематогенний, трансрадикулярний і транспотичний, EBV і CMV – гематогенний, HHV6 – трансольфакторний і гематогенний, а HHV7 і HHV8 – гематогенний шляхи міграції до ЦНС.

Сьогодні встановлено, що герпесвіруси всіх видів можуть передаватися вертикально і бути причиною нейроінфекцій плоду, однак найчастіше це відбувається при реактивації CMV, HSV2 і VZV, що пов'язано з частим перебуванням цих патогенів в урогенітальному тракті вагітної, звідки можливе контактне зараження крізь плодові оболонки. Натомість інші герпесвіруси інфікують плід здебільшого при віремії, форсуючи плацентарний бар'єр, що вимагає глибшої імуносупресії в організмі матері. Крім того, відрізняється важкість природженої нейроінфекції, зумовленої різними герпесвірусами. Ті агенти, які наділені вираженим цитопатичним ефектом (HSV1, HSV2, VZV і CMV), зазвичай викликають важкі ураження нервової системи, тоді як при реактивації EBV, HHV6, HHV7 і HHV8, які володіють обмеженою цитопатичною дією, можливі малосимптомні форми ураження, наслідки яких можуть проявитися в пізнішому віці дитини.

Відмінності у тропізмі, шляхах міграції до ЦНС, формах нейроінфекцій і репродуктивній активності герпесвірусів різних видів впливають на результати параклінічних методів дослідження, які застосовуються для верифікації діагнозу. Так, ПЛР ліквору часто дає псевдонегативні результати при нейроінфекціях, викликаних альфа-герпесвірусами, що вимагає одночасного проведення альтернативних методів ідентифікації збудника. Натомість при реактивації EBV і бета-герпесвірусів, які використовують здебільшого гематогенний механізм проникнення до ЦНС, майже завжди позитивні результати ПЛР сироватки крові і цереброспінальної рідини. Щоправда, часом псевдонегативні результати ПЛР ліквору трапляються у разі HHV6-нейроінфекції, оскільки збудник може використовувати трансольфакторний шлях міграції до нервової системи. Натомість HHV8 чутливий до лактоферину, тому ПЛР слини і сироватки крові часто не виявляє збудника при реактивованій інфекції. В таких випадках доводиться використовувати біопсію лімфатичних органів, що є біологічним резервуаром вірусу в організмі людини. Виявлення EBV і бета-герпесвірусів в слини є показником персистуючої інфекції, яка в багатьох випадках не є загрозливою для здоров'я людини. Натомість ідентифікація альфа-герпесвірусів у слині вказує на реактивацію цих патогенів у регіонарних нервових сенсорних гангліях і є показанням для призначення відповідних терапевтичних втручань.

Незважаючи на подібність у структурі геному, герпесвіруси різних видів проявляють неоднакову чутливість до противірусних препаратів.

Ацикловір ефективний при нейроінфекціях, викликаних альфа-герпесвірусами, за виключенням VZV-васкулопатії, коли рекомендований валацикловір. У разі CMV-нейроінфекції препаратом вибору є ганцикловір. EBV іноді проявляє чутливість до ацикловіру, однак надійнішою є терапевтична стратегія із застосуванням ганцикловіру. При реактивації HHV6, HHV7 і HHV8 застосовують фоскарнет, цидофовір і меншою мірою – ганцикловір і валганцикловір. Щодо валацикловіру є повідомлення про ефективність при всіх герпесвірусних нейроінфекціях, однак результати терапії широко варіюють залежно від виду збудника, форми нейроінфекції, шляху проникнення до ЦНС та імунного статусу організму-хазяїна. В цілому, цей противірусний препарат застосовується при герпесвірусних інфекціях в дозі від 250 мг до 8 г на добу.

Як відомо, герпесвіруси зазнають реактивації здебільшого у імуноскомпрометованих осіб, однак існують видові відмінності у причині, глибині і формі імуносупресії, необхідної для формування реактивованої нейроінфекції. Серед імунокomпетентних осіб найчастіше реактивуються EBV і HHV6, тоді як CMV і HHV8 майже ніколи не викликають нейроінфекції у осіб з нормальним імунним статусом. Як стало відомо нещодавно, дефіцит молекули TLR3 є вагомою причиною формування уражень нервової системи HSV1- і HSV2-етіології. Натомість VZV-нейроінфекція частіше розвивається при дефіциті природних кілерів. Інші герпесвіруси реактивуються здебільшого при ідіопатичній CD4+ Т-клітинній лімфопенії, при якій формується імунна недостатність, подібна до такої при СНІДі. Наразі охарактеризовано кілька різновидів Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому, які зумовлюють вибіркoву чутливість до EBV. Натомість при загальному варіабельному імунodefіциті описані реактивовані інфекції, викликані герпесвірусами усіх видів. Форма імунodefіциту накладає відбиток на герпесвірусну нейроінфекцію. Так, первинний дефіцит TLR3 визначає розвиток саме скроневого часткового HSV1-енцефаліту, а EBV-васкуліти церебральних судин описані виключно у пацієнтів з Х-зчепленими лімфопроліферативними синдромами.

Якщо говорити про вторинний імунodefіцит, то альфа-герпесвіруси реактивуються в таких випадках рідше, ніж бета- і гамма-герпесвірусні агенти. CMV- і HHV8-нейроінфекції тісно асоційовані зі СНІДом і прийомом імуносупресивних ліків у реципієнтів органів і тканин, онкологічних хворих і пацієнтів з автоімунними хворобами. HSV1 і VZV часто реактивуються після нейрохірургічних втручань. Ендокринопатії, особливо – цукровий діабет, також можуть бути причиною розвитку герпесвірусних нейроінфекцій. Деякі важкі захворювання ЦНС, в тому числі – MELAS, хвороба Крейтцфельда-Якоба і туберозний склероз, можуть

Ацикловір ефективний при нейроінфекціях, викликаних альфа-герпесвірусами, за виключенням VZV-васкулопатії, коли рекомендований валацикловір. У разі CMV-нейроінфекції препаратом вибору є ганцикловір. EBV іноді проявляє чутливість до ацикловіру, однак надійнішою є терапевтична стратегія із застосуванням ганцикловіру. При реактивації HHV6, HHV7 і HHV8 застосовують фоскарнет, цидофовір і меншою мірою – ганцикловір і валганцикловір. Щодо валацикловіру є повідомлення про ефективність при всіх герпесвірусних нейроінфекціях, однак результати терапії широко варіюють залежно від виду збудника, форми нейроінфекції, шляху проникнення до ЦНС та імунного статусу організму-хазяїна. В цілому, цей противірусний препарат застосовується при герпесвірусних інфекціях в дозі від 250 мг до 8 г на добу.

Як відомо, герпесвіруси зазнають реактивації здебільшого у імуноскомпрометованих осіб, однак існують видові відмінності у причині, глибині і формі імуносупресії, необхідної для формування реактивованої нейроінфекції. Серед імунокomпетентних осіб найчастіше реактивуються EBV і HHV6, тоді як CMV і HHV8 майже ніколи не викликають нейроінфекції у осіб з нормальним імунним статусом. Як стало відомо нещодавно, дефіцит молекули TLR3 є вагомою причиною формування уражень нервової системи HSV1- і HSV2-етіології. Натомість VZV-нейроінфекція частіше розвивається при дефіциті природних кілерів. Інші герпесвіруси реактивуються здебільшого при ідіопатичній CD4+ Т-клітинній лімфопенії, при якій формується імунна недостатність, подібна до такої при СНІДі. Наразі охарактеризовано кілька різновидів Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому, які зумовлюють вибіркoву чутливість до EBV. Натомість при загальному варіабельному імунodefіциті описані реактивовані інфекції, викликані герпесвірусами усіх видів. Форма імунodefіциту накладає відбиток на герпесвірусну нейроінфекцію. Так, первинний дефіцит TLR3 визначає розвиток саме скроневого часткового HSV1-енцефаліту, а EBV-васкуліти церебральних судин описані виключно у пацієнтів з Х-зчепленими лімфопроліферативними синдромами.

Якщо говорити про вторинний імунodefіцит, то альфа-герпесвіруси реактивуються в таких випадках рідше, ніж бета- і гамма-герпесвірусні агенти. CMV- і HHV8-нейроінфекції тісно асоційовані зі СНІДом і прийомом імуносупресивних ліків у реципієнтів органів і тканин, онкологічних хворих і пацієнтів з автоімунними хворобами. HSV1 і VZV часто реактивуються після нейрохірургічних втручань. Ендокринопатії, особливо – цукровий діабет, також можуть бути причиною розвитку герпесвірусних нейроінфекцій. Деякі важкі захворювання ЦНС, в тому числі – MELAS, хвороба Крейтцфельда-Якоба і туберозний склероз, можуть

опосередковувати реактивацію герпесвірусних агентів *in situ*, найбільш ймовірно – за рахунок порушення місцевого імунітету мозку.

Говорячи про герпесвірусні хвороби нервової системи в цілому, слід розрізнити принаймні дві різні клінічні ситуації: безпосередню герпесвірусну нейроінфекцію, неврологічне ураження при якій повністю пояснюється цитопатичною дією вірусного агенту і/або імунною відповіддю проти нього, та ураження зі складним патогенезом, при яких герпесвірус виконує роль тригера, що запускає і/або підтримує патологічний процес, зумовлений іншою причиною, здебільшого – генетичними чинниками. Прикладом другої клінічної ситуації є гостра некротична енцефалопатія, обумовлена мутацією в гені RANBP2, тригером при якій можуть бути герпесвіруси різних видів.

Вчення про герпесвірусні нейроінфекції бурхливо розвивається у світі. Вагомий внесок у впровадження технологій діагностики і лікування герпесвірусних хвороб нервової системи в нашій країні зробили Кононенко В.В., Ярош О.О., Грицик В.Ф., Руденко А.О., Лісяний М.І., Федірко В.О. Однак, незважаючи на зусилля окремих спеціалістів, діагностика герпесвірусних нейроінфекцій в Україні наразі залишається незадовільною. Діючі програми медичних вузів і закладів післядипломної освіти належним чином не висвітлюють цю проблему. Тому у лікарів бракує відповідних знань, що призводить до формування невігластва, упередженості і нігілізму в окресленій царині. Необхідне спеціальне навчання медичного персоналу, яке не можливе без розробки вичерпних монографій з цієї проблеми. В даній роботі в стислій, однак емкій формі містяться сучасні знання з клініки, діагностики і лікування герпесвірусних нейроінфекцій людини. Відібрана уся доступна інформація із авторитетних міжнародних електронних баз даних PubMed і Embase, а також – особистих архівів автору. Наведено багато інформації із власного досвіду діагностики і терапії. Матеріал подано крізь призму оригінальної класифікації, що структурує складну для розуміння інформацію і полегшує її засвоєння. Текст книги характеризується високою щільністю цитування першоджерел, що дозволяє подавати дані в автентичному вигляді. Після кожного розділу міститься список рекомендованих літературних джерел, вивчення яких дозволить поглибити знання з цієї проблеми. Ця робота має розглядатися разом з підготовленим нами атласом результатів параклінічних досліджень при герпесвірусних нейроінфекціях.

Монографія призначена, насамперед, неврологам, інфекціоністам, нейрохірургам, акушерам, неонатологам, імунологам і генетикам, однак буде корисною і медичним спеціалістам іншого профілю. Матеріали роботи можуть бути використані у навчанні студентів, клінічних ординаторів і аспірантів.

опосередковувати реактивацію герпесвірусних агентів *in situ*, найбільш ймовірно – за рахунок порушення місцевого імунітету мозку.

Говорячи про герпесвірусні хвороби нервової системи в цілому, слід розрізнити принаймні дві різні клінічні ситуації: безпосередню герпесвірусну нейроінфекцію, неврологічне ураження при якій повністю пояснюється цитопатичною дією вірусного агенту і/або імунною відповіддю проти нього, та ураження зі складним патогенезом, при яких герпесвірус виконує роль тригера, що запускає і/або підтримує патологічний процес, зумовлений іншою причиною, здебільшого – генетичними чинниками. Прикладом другої клінічної ситуації є гостра некротична енцефалопатія, обумовлена мутацією в гені RANBP2, тригером при якій можуть бути герпесвіруси різних видів.

Вчення про герпесвірусні нейроінфекції бурхливо розвивається у світі. Вагомий внесок у впровадження технологій діагностики і лікування герпесвірусних хвороб нервової системи в нашій країні зробили Кононенко В.В., Ярош О.О., Грицик В.Ф., Руденко А.О., Лісяний М.І., Федірко В.О. Однак, незважаючи на зусилля окремих спеціалістів, діагностика герпесвірусних нейроінфекцій в Україні наразі залишається незадовільною. Діючі програми медичних вузів і закладів післядипломної освіти належним чином не висвітлюють цю проблему. Тому у лікарів бракує відповідних знань, що призводить до формування невігластва, упередженості і нігілізму в окресленій царині. Необхідне спеціальне навчання медичного персоналу, яке не можливе без розробки вичерпних монографій з цієї проблеми. В даній роботі в стислій, однак емкій формі містяться сучасні знання з клініки, діагностики і лікування герпесвірусних нейроінфекцій людини. Відібрана уся доступна інформація із авторитетних міжнародних електронних баз даних PubMed і Embase, а також – особистих архівів автору. Наведено багато інформації із власного досвіду діагностики і терапії. Матеріал подано крізь призму оригінальної класифікації, що структурує складну для розуміння інформацію і полегшує її засвоєння. Текст книги характеризується високою щільністю цитування першоджерел, що дозволяє подавати дані в автентичному вигляді. Після кожного розділу міститься список рекомендованих літературних джерел, вивчення яких дозволить поглибити знання з цієї проблеми. Ця робота має розглядатися разом з підготовленим нами атласом результатів параклінічних досліджень при герпесвірусних нейроінфекціях.

Монографія призначена, насамперед, неврологам, інфекціоністам, нейрохірургам, акушерам, неонатологам, імунологам і генетикам, однак буде корисною і медичним спеціалістам іншого профілю. Матеріали роботи можуть бути використані у навчанні студентів, клінічних ординаторів і аспірантів.

Вірус простого герпесу 1 типу, або HSV1 – причина лабіального і назального герпесу у людей. Зрідка патоген викликає генітальний або шкірний дисемінований герпес. Для стратегії HSV1, як й інших альфа-герпесвірусів, характерна чітка зміна фаз реактивації і латентності, а також переховування патогену під час латентної інфекції у нейронах периферичних сенсорних гангліїв, що вважаються імунопривілейованими органами.

Лабіальний герпес слід розглядати як парціальний гангліорадикуло-неврит, а не як виключно висип на червоній облямівці губ. Доказом цього є зменшення частоти рецидивів інфекції з віком, що обумовлено поступовим відмиранням нейронів гасерового вузла трійчастого нерву при кожному загостренні (Steiner I.). Ураження ЦНС, обумовлене цим вірусом, здебільшого є результатом доцентрового розповсюдження вірусу зі слизової оболонки верхнього носового ходу через волокна нюхового нерву у медіанні відділі скроневи часток або з гасерового вузла трійчастого нерву вздовж тригемінальних інтракраніальних гілок, що іннервують мозкові оболонки і судини передньої і середньої черепних ямок.

Про нейроінфекції, викликані HSV1, існує найбільше публікацій в періодичній науковій літературі, тому цей збудник є найбільш вивченим з-поміж інших герпесвірусів. Однак це не означає, що ураженням нервової системи HSV1-етіології трапляються найчастіше.

1.1 Патогенез

1.1.1 Загальні положення

Інфекція передається здебільшого аерозольним, орооральним і контактним шляхами. HSV1, як і близькоспоріднений HSV2, використовує рецептор до фактору росту фібробластів для проникнення до клітин організму людини (Kaner R.J. зі спів.). Спочатку вірус потрапляє в епітеліоцити, звідти – в нервові волокна типу С периферичних нервів, а в подальшому мігрує до регіонарного сенсорного ганглію, яким є гасерів вузол трійчастого нерву у разі інфікування вірусом слизової оболонки червоної облямівки губ (Maayan C. зі спів.). Теорія латентності в чутливому нервовому ганглії гарно наочно продемонстрована Steiner I. зі спів. (рис. 1).

Вірус простого герпесу 1 типу, або HSV1 – причина лабіального і назального герпесу у людей. Зрідка патоген викликає генітальний або шкірний дисемінований герпес. Для стратегії HSV1, як й інших альфа-герпесвірусів, характерна чітка зміна фаз реактивації і латентності, а також переховування патогену під час латентної інфекції у нейронах периферичних сенсорних гангліїв, що вважаються імунопривілейованими органами.

Лабіальний герпес слід розглядати як парціальний гангліорадикуло-неврит, а не як виключно висип на червоній облямівці губ. Доказом цього є зменшення частоти рецидивів інфекції з віком, що обумовлено поступовим відмиранням нейронів гасерового вузла трійчастого нерву при кожному загостренні (Steiner I.). Ураження ЦНС, обумовлене цим вірусом, здебільшого є результатом доцентрового розповсюдження вірусу зі слизової оболонки верхнього носового ходу через волокна нюхового нерву у медіанні відділі скроневи часток або з гасерового вузла трійчастого нерву вздовж тригемінальних інтракраніальних гілок, що іннервують мозкові оболонки і судини передньої і середньої черепних ямок.

Про нейроінфекції, викликані HSV1, існує найбільше публікацій в періодичній науковій літературі, тому цей збудник є найбільш вивченим з-поміж інших герпесвірусів. Однак це не означає, що ураженням нервової системи HSV1-етіології трапляються найчастіше.

1.1 Патогенез

1.1.1 Загальні положення

Інфекція передається здебільшого аерозольним, орооральним і контактним шляхами. HSV1, як і близькоспоріднений HSV2, використовує рецептор до фактору росту фібробластів для проникнення до клітин організму людини (Kaner R.J. зі спів.). Спочатку вірус потрапляє в епітеліоцити, звідти – в нервові волокна типу С периферичних нервів, а в подальшому мігрує до регіонарного сенсорного ганглію, яким є гасерів вузол трійчастого нерву у разі інфікування вірусом слизової оболонки червоної облямівки губ (Maayan C. зі спів.). Теорія латентності в чутливому нервовому ганглії гарно наочно продемонстрована Steiner I. зі спів. (рис. 1).