

drogen Against Insulin Resistance and Athero-sclerosis in Men with Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 3 (1), 25–31. doi: 10.2174/157339907779802094

23. Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., Galluzzo, A. (2010). Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 33 (4), 920–922. doi: 10.2337/dc09-1825

24. Petta, S., Amato, M., Cabibi, D., Cammà, C., Di Marco, V., Giordano, C. et al (2010). Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients

with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology*, 52 (5), 1543–1552. doi: 10.1002/hep.23859

25. Andrews, R. C., Herlihy, O., Livingstone, D. E. W., Andrew, R., Walker, B. R. (2002). Abnormal Cortisol Metabolism and Tissue Sensitivity to Cortisol in Patients with Glucose Intolerance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (12), 5587–5593. doi: 10.1210/jc.2002-020048

26. Apostolova, G. (2004). Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 288 (5), E957–E964. doi: 10.1152/ajpendo.00442.2004

Дата надходження рукопису 16.09.2015

Корпачева-Зінч Олесь Вадимівна, доктор медичних наук, завідувач відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренко НАМН», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: zipp@inbox.ru

УДК:578.825:616-033.1

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52196

МІКСТ-ГЕРПЕСВІРУСНІ НЕЙРОІНФЕКЦІЇ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ

© О. Л. Панасюк

В статті представлено ретроспективний аналіз результатів обстеження 976 хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» за останні 12 років. Мікст-герпесвірусна інфекція була виявлена у 192 пацієнтів, та найбільш часто була представлена поєднанням HSV+CMV – 57 (29,7 %); HSV+EBV – 45 (23,4 %), EBV+HHV6 – 34 (17,7 %). Клінічно у даних випадках найчастіше спостерігалися 64 (33,3 %) хворих – арахноенцефаліт, у 47 (24,5 %) – розсіяний енцефаломієліт, у 43 (22,4 %) – енцефаломієлополірадикулоневрит

Ключові слова: герпесвірусні інфекції, мікст-нейроінфекції, ліквор, діагностика, клінічні прояви, імунограма, нервова система

In the article it was presented an analysis of etiological structure, clinical and diagnostic peculiarities of mixt-herpesvirus neuroinfections.

Aim of the work: *To study clinical and diagnostic peculiarities of mixt-herpesvirus neuroinfections.*

Materials and methods: *There was carried out a retrospective analysis of examination and therapy of 976 patients who underwent a hospital treatment in intensive care and detoxification department of SI “Institute of epidemiology and infectious diseases of L.V. Gromashevsky, NAMS of Ukraine” during the last 12 years.*

Results of research: *According to the study of biological mediums (liquor, blood, saliva) mono-infection was diagnosed in 653 (66,9 %) patients, mixt-infection – in 323 (33,1 %) patients. Virus-virus infections considerably dominated in the structure of mixt-neuroinfections – 246 (76,2 %). Among virus-virus infections mixt-herpesvirus infection was observed in 192 (78,1 %) patients and most often was presented as combination of HSV+CMV – 57 (29,7 %); HSV+EBV – 45 (23,4 %), EBV+HHV6 – 34 (17,7 %). In patients with mixt-herpesvirus infection (192 cases) it was observed the most diversity of clinical forms: in 8 (4,2 %) patients -meningoencephalitis, in 4 (2,1 %) – leukoencephalitis, in 64 (33,3 %) – menongoencephalitis, in 47 (24,8 %) – disseminated encephalomyelitis, in 43 (22,4 %) – encephalomyelopolyradiculoneuritis, in 26 (13,5 %) – encephalomyelitis. Combined forms of nervous system injuries with demyelination were registered reliably more often.*

Conclusions: *Causative agents capable for the long persistence namely herpesviruses (78,1 %) play the main role in development of mixt-virus neuroinfection. Prognosis of disease in these cases depends on timely diagnostics, individual approach to treating tactics and dispensary care. The heavy combined forms of nervous system injuries with demyelination especially leukoencephalitis and disseminated encephalomyelitis are registered reliably more often in patients with mixt-virus neuroinfection. There were detected reliable differences in neurological manifestations of herpesvirus injury of nervous system in patients with mono- and mixt-infection. The main diagnostic syndromes in this case are psychopathic, cognitive, extra pyramid, epileptiform and neuroendocrine ones*

Keywords: *herpesvirus infections, mixt-neuroinfections, liquor, diagnostics, clinical manifestations, immunogram, nervous system*

1. Вступ

Нейроінфекції – надзвичайно гетерогенна група поширених захворювань центральної та периферичної нервової системи інфекційної етіології, що характеризуються, як правило, тяжким перебігом, високою летальністю і стійкою інвалідизацією [1].

За матеріалами дослідників нейроінфекції становлять майже 30–40 % від усієї патології нервової системи [2–4]. Протягом останніх років завдяки впровадженню молекулярно-біологічних методів, інструментальної нейровізуалізації, досягненням генетики, імунології частота діагностики даної патології зростає [5]. Однак точних даних про поширення інфекційної патології нервової системи в Україні нема, у зв'язку з тим, що не всі форми підлягають суворому обліку, а класифікація МКБ-10 не відображає всього етіологічного різноманіття. Разом з тим, слід визнати, що поки досвід інфекціоністів і лікарів суміжних спеціальностей щодо питань діагностики, диференційної діагностики і терапії нейроінфекцій залишається недостатнім [6]. У зв'язку з цим дослідження, що проводяться у цій галузі, мають практичну і наукову цінність.

2. Обґрунтування дослідження

Патогенні властивості збудників нейроінфекцій постійно змінюються, що є результатом не лише еволюції та мінливості, а й наслідком неконтрольованого застосування різних антибактеріальних, протівірусних, імуномодуючих препаратів, складною епідеміологічною ситуацією щодо ВІЛ-інфекції, туберкульозу. Усе це призвело до виникнення стійких до хіміопрепаратів штамів, зміни збудників і усе частішої появи складних асоціацій мікроорганізмів (мікст-інфекцій) [7]. За сучасними уявленнями, мікст-інфекція – це патологічний процес, зумовлений двома чи більше різними мікроорганізмами зі спільним патогенезом, у розвиток якого вносить свою частку кожен з інфекційних агентів [8, 9]. У сучасній інфектології герпесвірусні інфекції (ГВІ) посідають одне з провідних місць як за різноманітністю клінічних форм, так і за складністю діагностики і лікування. З понад 100 відомих нині типів герпесвірусів (ГВ) для людини патогенними є 8 типів: HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV7, HHV8 [10–16]. Про взаємодію здатних до персистенції нейротропних вірусів герпес-групи, вичерпних літературних даних нема. Не описані особливості клініки та діагностики мікст-нейроінфекцій.

3. Мета дослідження

Вивчити клінічні та діагностичні особливості мікст-герпесвірусних нейроінфекцій.

4. Матеріали та методи

Ретроспективно було проведено аналіз результатів обстеження та терапії 976 хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» за останні 12 років. В усіх обстежених хворих було діагностовано ураження нервової системи

інфекційного генезу. Діагноз встановлювався на підставі даних анамнезу, об'єктивного обстеження соматичного та неврологічного статусів хворих, результатів вірусологічного (ПЛР, ІФА) та інструментальних методів обстеження (МРТ головного, спинного мозку, ЕЕГ, УЗДГ).

Етіологія захворювань встановлювалась методами: полімеразно ланцюгову реакцію (ПЛР) шляхом виявлення ДНК 8 клінічно значущих типів ГВ (HSV1/2, CMV, EBV, VZV, HHV6, HHV8), ентеровірусів, JC, Tox. Gond, МБТ; ІФА (HSV IgG, IgM; CMV IgG, IgM; EBV IgG, IgM; HHV6 IgG; HHV7 IgG; HHV8 IgG; IgG до вірусу кору; IgG до червонички; IgG к вірусу кліщового енцефаліту, Tox. Gond. IgG, IgM; Borrelia burgdorferi IgG, IgM; IgG к цистіцерку, IgG к ехінококку, Mycoplasma hominis IgG, IgM; Chlamidia trachomatis IgG, IgM) у лікворі та сироватці крові (при поступленні, на тлі терапії). Бактеріологічно – загальноприйнятими методами посіву, мікроскопії біологічних середовищ (при поступленні).

Дослідження проводились у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», лабораторії «Українського діагностичного центру» (ліцензія МЗ України 30028 – ЮР) і «ДНК-лабораторії» (ліцензія МЗ України АБ № 121189), лабораторії молекулярної біохімії, відділу нейроімунології (атестат держстандарту № ПТ-0354/01) Інституту нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України за стандартними методиками.

Збір матеріалу для загально клінічного дослідження (кров, СМР) проводилось при першому звертанні або при першому надходженні хворого до стаціонару, повторне обстеження – через 7–14–20–35 діб, с послідуєчим контролем, кожні 2–3 місяці в продовж першого року диспансерного спостереження.

Статистичний аналіз клінічних даних проводився за допомогою стандартних методів статистичної обробки з використанням програмного забезпечення Statistica 6.0 (Stat.Soft, Inc., США) відповідно до рекомендацій (Реброва О. Ю., 2006).

5. Результати дослідження

По результатам дослідження біологічних середовищ (ліквор, кров, слина) у 653 (66,91±1,51 %) хворих була діагностована моноінфекція, мікст-інфекція – у 323 (33,09±1,51 %) хворих. За ступенем тяжкості у 165 (38,70±2,71 %) пацієнтів спостерігалось середньотяжкий, у 158 (48,92±2,79 %) хворих – тяжкий перебіг. Легкого перебігу захворювання зареєстровано не було. В порівнянні з хворими з моноінфекцією тяжких випадків було достовірно більше серед хворих з мікст-нейроінфекцією (48,92±2,79 % проти 24,96±1,69 %, $p < 0,03$ (по методу кутового преобразовання Фішера).

У структурі мікст-нейроінфекцій значно домінували вірусно-вірусні інфекції – 246 (76,16±2,37 %); рідше – вірусно-бактерійні – 49 (15,17±2,00 %); вірусно-протозойні – у 17 (5,26±1,24 %). вірусно-спирохетозні – у 7 (2,17±0,81 %); вірусно-хламідійні – у 4 (1,24±0,62 %).

Структура вірусної мікст-нейроінфекції: асоційована герпесвірусна – у 192 (78,05±2,64 %) пацієнтів, герпес віруси + кір – 25 (10,16±1,93 %); герпесвірусно-краснушна – у 12 (4,88±1,38 %), герпесвіруси + ентеровіруси 10 (4,07±1,26 %); герпесвіруси + JC – 5 (2,03±0,90 %); герпесвіруси+HTLV1 – 2 (0,81±0,57 %).

Асоційована герпесвірусна інфекція найбільш часто була представлена поєднанням HSV+CMV – 57 (29,69±3,31 %); HSV+EBV – 45 (23,44±3,07 %), EBV+HHV6 – 34 (17,71±2,76 %) (рис. 1).

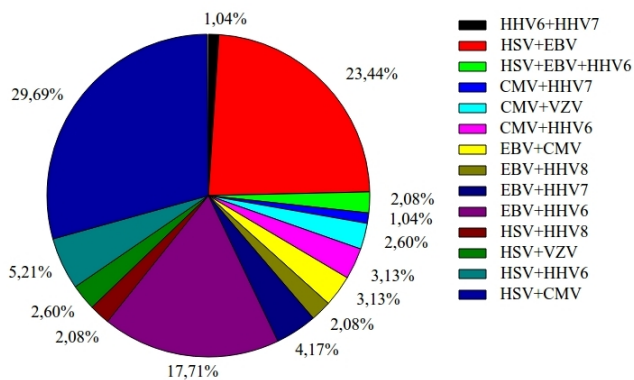


Рис. 1. Етіологічна структура мікст герпесвірусної інфекції

Встановлено, що тривалість хвороби (від моменту появи перших симптомів і до надходження хворих до стаціонару) у хворих варіювала від кількох днів до 20 років (в середньому 3,5 року). У хворих з вірусно-бактерійною інфекцією цей період був значно коротшим, по відношенню до хворих з вірусно-вірусною інфекцією, і тривав приблизно від 2 до 15 діб (в середньому 4±2,4 доби). У хворих з вірусно-вірусною нейроінфекцією тривалість хвороби до 1 року спостерігалася в 88 (35,77±3,06 %) випадках, до 5 років – в 127 (51,63±3,19%), до 10 – в 23 (9,35±1,86 %), до 15 років – в 7 (2,85±1,06 %), понад 15 років – в 1 (0,41±0,41 %) випадках. Такий тривалий період хвороби був зумовлений неспецифічністю перших клінічних проявів і несвоєчасністю діагностики захворювання.

У всіх обстежених пацієнтів провідними були патологічні прояви з боку нервової системи. На підставі неврологічного обстеження (поєднання загальноінфекційного, загально мозкового, лікворологічного

і осередкових синдромів), даних МРТ головного мозку, етіологічного дослідження у хворих з вірусно-вірусною інфекцією були виділені особливості в частоті реєстрації окремих нозологічних форм.

Так, у хворих з мікст-герпесвірусною інфекцією (192 випадки) різноманіття клінічних форм було найбільшим: у 8 (4,17±1,45 %) менінгоенцефаліт, у 4 (2,08±1,03 %) лейкоенцефаліт, 64 (33,33±3,41 %) хворих – арахноенцефаліт (АЕ)), у 47 (24,48±3,11 %) – розсіяний енцефаломієліт, у 43 (22,40±3,02 %) – енцефаломієлополірадікулонеурит, 26 (13,54±2,48 %) – енцефаломієліт.

При співставленні с нозологічними формами моногерпесвірусної інфекції було виявлено, що такі діагнози як енцефаліт, арахноїдит та полірадікулонеурит у хворих з мікст-герпесвірусною інфекцією взагалі не встановлювались (табл. 1). Частіше реєструвались комбіновані форми уражень нервової системи з демієлінізацією. При вивченні кореляцій за методом Спірмена помірний статистичний взаємозв'язок був встановлений тільки між клінічною формою і ступенем тяжкості хвороби ($|r|=0,43$; $p=0,01$), тяжкістю хвороби та типом інфекції ($|r|=0,25$; $p=0,03$). Взаємозв'язок характеру перебігу хвороби і клінічної форми простежується на рівні тенденцій.

За типом нозологічної форм найчастіше гостро починається і важко перебігав менінгоенцефаліт (МЕ) і розсіяний енцефаломієліт (РЕМ). Висока вірогідність прогресування захворювання з розвитком важкого хронічно прогресивного перебігу захворювання спостерігається під час РЕМ і ЕМНР та ЛЕ.

У пацієнтів з АЕ, також спостерігається схильність до хронізації процесу, але обтяження перебігу захворювання відбувається із збільшенням тривалості хвороби, що свідчить про необхідність своєчасної діагностики і лікування даної патології.

Між тривалістю хвороби і клінічною формою статистичного взаємозв'язку встановлено не було ($|r|=0,002$; $p=0,97$).

Серед обстежених 323 хворих з мікст-нейроінфекцією герпесвірусної етіології найчастіше (у 157 (48,61±2,79 %) хворих) ми спостерігали клінічну картину ураження речовини і оболонки головного мозку. Клінічні прояви нейроінфекції залежали від переважної локалізації запального процесу та етіологічних чинників.

Таблиця 1

Співставлення хворих з моно- та мікстгерпесвірусною інфекцією за нозологічними формами

Нозологічна форма	Моногерпесвірусна інфекція, n=569		Мікст-герпесвірусна інфекція, n=192		Всього, n=761	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Арахноенцефаліт	201	35,33±2,01	64	33,33±3,41	265	34,82±1,73
Арахноїдит	50	8,79±1,19	–	–	50	6,57±0,90
Енцефаліт	96	16,87±1,57	–	–	96	12,61±1,20
Енцефаломієліт	18	3,16±0,73	26	13,54±2,48	44	5,78±0,85
Розсіяний енцефаломієліт	113	19,86±1,67	47	24,48±3,11	160	21,02±1,48
Енцефаломієлополірадікулонеурит	34	5,98±0,99	43	22,40±3,02	77	10,12±1,09
Полірадікулонеурит	19	3,34±0,75	0	0,00±0,00	19	2,50±0,57
Менінгоенцефаліт	32	5,62±0,97	8	4,17±1,45	40	5,26±0,81
Лейкоенцефаліт	6	1,05±0,43	4	2,08±1,03	10	1,31±0,41

Під час вивчення взаємозв'язку між клінічними проявами і етіологічним чинником були виявлені деякі особливості неврологічної симптоматики, що спостерігалась під час моно- і асоційованої ГВІ. У табл. 2 представлена частота виявлення неврологічних симптомів і синдромів у хворих з мікстгерпесвірусною нейроінфекцією. Так, у хворих з арахноенцефаліт (АЕ) міксетіології достовірно частіше зустрічались рухові порушення, бульварні, мозочкові розлади (50%), лікворогіпертензійний синдром (87,4%), нейроендокринний синдром (54,2%). У хворих з РЕМ достовірно частіше зустрічались бульварні розлади, епілептиформний синдром, екстрапірамідні, когнітивні порушення, психо-

патологічний синдром. Для хворих з ЕНПР більш характерними порівняно з групою з моно інфекцією були бульварні розлади, екстра пірамідна, психопатологічна симптоматика, нейроендокринний синдром.

За даними МРТ головного мозку у 64 пацієнтів з даної групи спостерігалось помірне розширення конвексимальних субарахноїдальних просторів, базальних цистерн і шлуночкової системи (у 5 хворих спостерігалось локальне розширення одного з рогів бічних шлуночків) без ознак осередкового ураження. У 34 пацієнтів були виявлені одиничні гіперінтенсивні (у режимі ТW2) вогнища в лобових, скроневих і тім'яних долях.

Таблиця 2

Основні неврологічні симптоми і синдроми у хворих з мікстгерпесвірусною інфекцією

Синдроми/симптоми		Менінго-, арахноенцефаліт, n=72		Розсіяний енцефаломієліт, n=47		Енцефаломієлополірадикулоневрит, n=43		Енцефаломієліт, лейкоенцефаліт, n=30	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астенічний синдром		72	100	47	100	43	100	30	100
Загально-мозкові симптоми	Головний біль	72	100	43	91,5	42	97,7	29	96,6
	Гиперакузія	34	47,2	5	10,6	6	14,0	18	60,0
	Світлобоязнь	34	42,7	5	10,6	6	14,0	18	60,0
Порушення свідомості	Оглушення	7	9,7	5	10,6	4	9,3	9	30
	Сопор	5	6,9	3	6,4	–	–	4	13,3
	Кома	2	2,7	–	–	–	–	–	–
Рухові порушення	Геміпарези	49	68,1	27	57,5	11	16,3	18	60,0
	Парапарези	9	12,5	5	10,6	9	21,0	–	–
	Тетрапарези	8	11,1	16	34,0	23	53,5	12	40,0
Чутливі порушення	Гіпестезія	38	52,7	31	65,9	28	65,1	18	60,0
	Гіперестезія	24	33,3	23	48,9	23	53,5	11	36,7
	Парестезія	25	34,7	27	57,5	32	74,4	24	80,0
Акінетико-ригідний синдром		–	–	6	12,8	6	14,0	14	46,7
Розлади мозочка		36	50,0	39	83,0	28	65,1	22	73,3
Синдроми/симптоми		Менінго-, арахноенцефаліт, n=72		Розсіяний енцефаломієліт, n=47		Енцефаломієлополірадикулоневрит, n=43		Енцефаломієліт, лейкоенцефаліт, n=30	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Порушення функції черепних нервів (III–VII, IX, X, XII)		68	94,4	41	87,2	36	83,7	30	100
Епілепти-подібний синдром	Фокальні судоми	19	26,4	18	38,3	5	11,6	11	36,7
	Генералізовані судоми	6	8,3	2	4,5	3	7,0	4	13,3
Бульварні розлади		18	25,0	21	44,6	21	48,8	21	70,0
Психопатологічний синдром		68	94,4	41	87,2	38	88,4	28	93,3
Порушення функції тазових органів		11	15,2	29	61,7	32	74,4	25	83,3
Когнітивні порушення		39	54,2	39	83,0	29	64,4	30	100
Кіркові розлади	Порушення мови	17	23,6	19	40,4	25	58,1	21	70,0
	Порушення письма	21	29,2	21	44,7	25	58,1	24	80,0
Лікворогіпертензійний синдром		61	84,7	18	38,3	21	48,8	11	36,7
Менінгеальний синдром		10	13,9	3	6,7	4	9,3	1	3,3
Вегетативні порушення		72	100	47	100	41	95,4	30	100
Нейроендокринний синдром		39	54,2	42	89,4	28	65,1	28	93,3

У хворих з МЕ за даними МРТ головного мозку у 5 хворих з 8 були виявлені одиничні вогнищеви зміни, гіперінтенсивні в режимі ТW2, діаметром 2–30 мм з перифокальною зоною набряку, з найбільш частою локалізацією в лобових, скроневих ділянках, мозочку (рис. 2). В 3 випадках множинні ураження запального характеру з ознаками порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом.

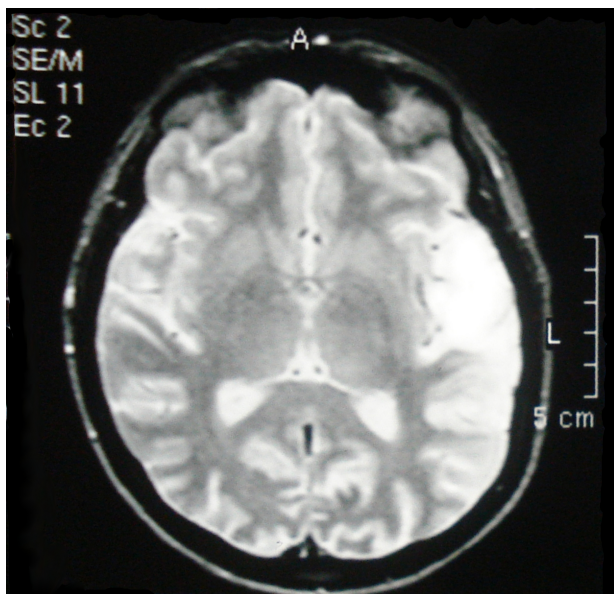


Рис. 2. Пацієнтка Б., 32 роки. Гострий менінгоенцефаліт. За даними МРТ головного мозку в лівій лобно-скроневій долі виявлено вогнище запалення. У лікворі виявлено HSV 1/2 (ДНК) + CMV IgG

Особливу клінічну групу за тяжкістю перебігу і розмаїттям неврологічної симптоматики становили пацієнти з РЕМ (47 хворих). У більшості пацієнтів захворювання дебютувало з моносиндрому, а потім, з часом, з'являлася і наростала й інша осередкова симптоматика.

МРТ головного мозку у всіх хворих виявляло демієлінізаційні вогнища (гіпоінтенсивні на ТW1-зважених зображеннях і гіперінтенсивні на ТW2-зважених зображеннях). Найтипівішою була локалізація в перивентрикулярних ділянках 36 (76,60±6,24 %) , у мозочку 28 (59,57±7,24 %), мосту (44,68±7,33 %) характерним було також виявлення субкортикальних вогнищ в лобових, скроневих і тім'яних ділянках. Розміри тіней широко варіювали – від 2–3 мм до 3 см і більше в діаметрі. У 34 (72,34±6,60 %) хворих тіні були множинні (більше 3), круглої або овальної форми. У 68,09±6,87 % випадків навколо вогнищ визначалася зона перифокального набряку, деструкції, що свідчило про активні запальні процеси, що продовжуються (рис. 3). У 31 (68,09±6,87 %) хворих паралельно визначалися дифузні зміни у вигляді помірної атрофії речовини головного мозку, розширення борозен на конвексимальній поверхні мозку.

МРТ шийного відділу спинного мозку була виконана 36 хворим, вогнища патологічного сигналу виявлені у 30-х, з найбільш частою локалізацією на рівні С4–5.

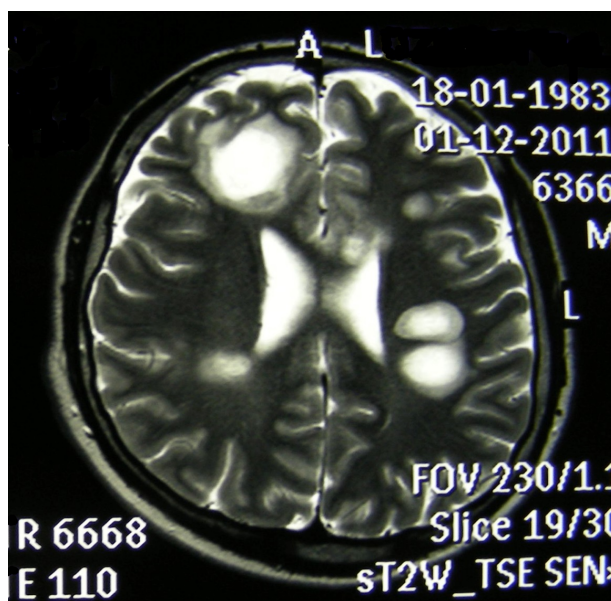


Рис. 3. Пацієнт Л., 28 років. Гострий розсіяний енцефаломієліт. За даними МРТ головного мозку виявляло вогнища демієлінізації з перифокальною зоною набряку. У лікворі виявлено EBV (ДНК) + HHV6 (ДНК)

ЕМПР був виявлений у 43 хворих. Для даної форми характерним було залучення до процесу центральної і периферичної НС. У більшості випадків ураження НС носило симетричний характер і поширювалось за висхідним типом. У 34 (79,07±6,28 %) хворих за даними МРТ у головному мозку визначалися одиничні вогнища, гіперінтенсивні на Т2W1 режимі, з найбільш частою локалізацією в перивентрикулярних ділянках, в субкортикальних відділах лобових і скроневих ділянок, паралельно спостерігалися явища атрофії речовини головного мозку. За даними МРТ спинного мозку у 15-ти виявлене зниження щільності речовини спинного мозку, у 12-х пацієнтів в грудному і поперековому відділах були виявлені ознаки арахноїдиту і нечітка диференціація речовини спинного мозку.

6. Обговорення результатів дослідження

Для всіх типів ГВ характерною є здатність до тривалої персистенції в організмі людини з можливістю розвитку захворювання навіть після багаторічного латентного періоду. Універсальний пантропізм ГВ зумовлює значний поліморфізм клінічних проявів, складність патогенезу і здатність уражати практично всі органи людини. На цьому тлі ГВ ураження НС належить до найбільш складної патології. На підставі поєднання інфекційного, загальномоозкового, лікворологічного, вогнищевих симптомів та даних МРТ головного мозку нами були виділені такі форми ураження нервової системи як: у 264 (27,05±1,42 %) – арахноенцефаліт, у 190 (19,47±1,27 %) – розсіяний енцефаломієліт, арахноїдит – 94 (9,63±0,94 %); 47 (4,82±0,69 %) – полірадикулоневрит; 26 (2,66±0,52 %) – енцефаломієліт; у 52 (5,33±0,72 %) – енцефаломієлополірадикулоневрит; 118 (15,16±1,15 %) – енцефаліт; у 150

(15,37±1,16 %) менінгоенцефаліт, 35 (3,59±0,60 %) – лейкоенцефаліт.

Важкий перебіг, розмаїття неврологічних форм (енцефаліт, менінгіт, мієліт, невроцит), висока вірогідність летального результату (до 80 %), інвалідизації хворих (50 %), ураження осіб молодого і середнього віку, дозволяють вважати проблему герпесвірусної нейроінфекції не тільки медичною, а й соціальною. Проте на тлі власних досліджень можливо відмітити, що у зв'язку з поліморфізмом і неспецифічністю перших клінічних проявів інфекційне ураження нервової системи часто встановлюється несвоєчасно, ще рідше не діагностується мікст-інфекція, що сприяє хронізації процесу і обтяжує перебіг захворювання. Так було встановлено, що зазвичай пацієнти лікувалися або самостійно, або в непрофільних для даної патології стаціонарах (неврологічних, гастроентерологічних, кардіологічних). Тільки 79 (24,46±2,40 %) пацієнтам у яких було потім встановлено мікст-нейроінфекцію на етапі діагностичного пошуку було проведено вірусологічне обстеження методами ПЛР і ІФА. Найчастіше були виявлені герпес віруси в стадії персистенції, бактерійний, або паразитарний компонент у цих випадках взагалі не враховувався. На підставі даних результатів 72 (22,29±2,32 %) хворим була призначена противірусна терапія. З них у 41-го хворого була проведена монотерапія ацикловіром (АЦ), у 8-ми – валтрексом, у 2-х – ганцикловіром (ГЦ), у 21-го хворого – комплексна терапія АЦ і валтрексом, але, не зважаючи на проведення лікування, у 56 (17,34±2,11 %) пацієнтів були зареєстровані повторні клініко-лабораторні рецидиви захворювання. Несвоєчасна діагностика і неефективність проведеної терапії сприяли прогресуванню і робили тяжким перебіг хвороби. Так, у 131 (40,56±2,74 %) пацієнта спостерігався хронічний перебіг з рецидивами, дещо рідше відмічені підгострий 104 (32,20±2,60 %) і гострий 88 (27,24±2,48 %) перебіг.

Провідною причиною несвоєчасної діагностики є нехтування лікарями обстеження ліквору в динаміці хвороби, та під час загострень хвороби, проведення досліджень вже після призначення противірусної терапії. Одноразово проведений курс етіотропної терапії без урахування ризику розвитку мікст-інфекції не запобігає розвитку рецидивів і прогресуванню хвороби, а сприяє появі стійких до противірусних препаратів штамів вірусів.

7. Висновки

Таким чином, мікст-нейроінфекції герпесвірусної етіології є досить складною патологією, в зв'язку поліморфізмом клінічних проявів, тяжким несприятливим перебігом, пізньою діагностикою.

1. У 66,91 % хворих з ураженням нервової системи була діагностована моноінфекція, мікст-інфекція – у 33,09 %. Провідну роль у розвитку мікст-нейроінфекції відіграють збудники здатні до тривалої персистенції. Прогноз хвороби у цих випадках залежить від своєчасності діагностики, індивідуального підходу до тактики лікування та диспансерного нагляду.

2. У структурі мікст-нейроінфекцій значно домінують вірусно-вірусні інфекції – 76,16 %, серед яких значною мірою превалюють асоціації герпесвірусів (78,05 %).

3. Мікст-нейроінфекція герпесвірусної етіології найбільш часто була представлена поєднанням HSV+CMV – 29,69 %; HSV+EBV – 23,44 %, EBV+HHV6 – 17,71 %.

4. У хворих з мікст-герпесвірусною нейроінфекцією достовірно частіше реєструються тяжкі комбіновані форми ураження нервової системи, серед яких переважають наступні: арахноенцефаліт (33,33 %), розсіяний енцефаломієліт (24,48 %), енцефаломієлополірадикулоневрит (22,40 %).

5. Виявлені достовірні відмінності в неврологічних проявах герпес вірусного ураження нервової системи у хворих з моно- та мікст-інфекцією. Провідними діагностичними синдромами при цьому є психопатичний, когнітивний, екстра пірамідний, епілептиформний та нейроендокринний.

Література

1. Цензерлинг, В. А. Инфекционные поражения нервной системы [Текст] / В. А. Цензерлинг, М. Л. Чухловина. – СПб.: Узд. ЕЛБИ-СПб., 2005. – 480 с.
2. Дамулин, И. В. Инфекционные заболевания нервной системы [Текст] / И. В. Дамулин // Неврологический журнал. – 2004. – № 5. – С. 54–62.
3. Лиопо, Т. В. Нейроинфекции в отделении интенсивной терапии [Текст] / Т. В. Лиопо, А. В. Васильев, В. С. Васильев и др. // Мед. панорама. – 2007. – № 12. – С. 3–5.
4. Сорокина, М. Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей [Текст] / М. Н. Сорокина, Н. В. Скрипченко. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 416 с.
5. Богадельников, И. Лабораторные методы диагностики при нарушении функции ЦНС при инфекционных болезнях у детей [Текст] / И. Богадельников, Г. Кушнир // Здоровье ребенка. – 2008. – № 3. – С. 116–121.
6. Хронические нейроинфекции [Текст] / под ред. И. А. Завалишина, Н. Н. Спирина, А. Н. Бойко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 560 с.
7. Фролов, А. Ф. Персистенция вирусов (механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты) [Текст]: монография / А. Ф. Фролов. – В.: Издательство Винницкого медицинского Университета им. Н. И. Пирогова, 1995. – 223 с.
8. Возианова, Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни. Т. 1 [Текст] / Ж. И. Возианова. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 157–198.
9. Кузнецов, С. В. Клінічні і лабораторно-інструментальні особливості мікст-герпесвірусних менінгітів у дітей [Текст] / С. В. Кузнецов, І. О. Кірсанова, Т. С. Манукян // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 96–99.
10. Исаков, В. А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей [Текст] / В. А. Исаков, В. В. Борисова и др. – СПб: Издательство «Лань», 1999. – 192 с.
11. Кононенко, В. В. Герпетичний енцефаліт у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Методичні Рекомендації [Текст] / В. В. Кононенко, А. О. Руденко, Л. П. Чепкий та ін. – МОЗ України. – К., 2003. – 40 с.

12. Кононенко, В. В. Цитомегаловірусний енцефаліт у дорослих імункомпетентних хворих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Методичні рекомендації [Текст] / В. В. Кононенко, О. О. Ярош, Ю. А. Барштейн та ін. – Київ, 2003. – 27 с.

13. Zou, W. Y. Analgesic effect of intrathecal injection of Herpes simplex virus type I amplicon vector-mediated human preproenkephalin gene on chronic neuropathic pain: experiment with rats [Text] / W. Y. Zou, Q. L. Guo, Y. Yang et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2008. – Vol. 88, Issue 29. – P. 2064–2068.

14. Thurner, B. Continuous intrathecal interferon alpha application in subacute sclerosing panencephalitis [Text] / B. Thurner, P. Spangenberg, M. Kleines, M. Blaum, S. Scheithauer // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2007. – Vol. 26, Issue 9. – P. 863. doi: 10.1097/inf.0b013e31812e01e8

15. Phares, T. W. Factors supporting intrathecal humoral responses following viral encephalomyelitis [Text] / T. W. Phares, C. P. Marques, S. A. Stohlman, D. R. Hinton, C. C. Bergmann // *Journal of Virology*. – 2010. – Vol. 85, Issue 6. – P. 2589–2598. doi: 10.1128/jvi.02260-10

16. Ihekwa, U. K. Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections [Text] / U. K. Ihekwa, G. Kudesia, M. W. McKendrick // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 47, Issue 6. – P. 783–789. doi: 10.1086/591129

References

1. Cenzeryng, V. A., Chuhlovyna, M. L. (2005). *Ynfekcyonnye porazheniya nervnoj systemy*. Sankt-Peterburg: Uzd. JeLBY-SPb., 480.

2. Damulin, I. V. (2004). *Infektsionnye zabolevaniya nervnoj sistemy*. *Nevrologicheskij zhurnal*, 5, 54–62.

3. Liopo, T. V., Vasilev, A. V., Vasilev, V. S. et. al. (2007). *Neyroinfektsii v otdelenii intensivnoy terapii*. *Med. panorama*, 12, 3–5.

4. Sorokina, M. N., Skripchenko, N. V. (2004). *Virusnye entsefaliti i meningiti u detey: Rukovodstvo dlya vrachev*. Moscow: OAO «Izdatelstvo «Meditsina», 416.

5. Bogadelnikov, I., Kushnir, G. (2008). *Laboratornye metody diagnostiki pri narushenii funktsii TsNS pri infektsionnyh boleznyah u detey*. *Zdorove rebenka*, 3, 116–121.

6. Zavalishina, I. A., Spirina, N. N., Boyko, A. N. (Eds.) (2011). *Hronicheskie neyroinfektsii*. Moscow: GEOTAR-Media, 560.

7. Frolov, A. F. (1995). *Persistentsiya virusov (mekhanizmy i kliniko-epidemiologicheskie aspekty)*. Vinnitsa: Izdatelstvo Vinnitskogo meditsinskogo Universiteta im. N. I. Pirogova, 223.

8. Vozianova, Zh. I. (2000). *Infektsionnye i parazitarnye bolezni*. Vol. 1. Kyiv: Zdorov'ya, 157–198.

9. Kuznetsov, S. V., Kirsanova, I. O., Manukyan, T. S. (2010). *Klinicheskie i laboratorno-instrumentalnye osoblivosti mlkst-gerpesvirusnih meningitov u dltey*. *Meditsina sogodni zavtra*, 1, 96–99.

10. Isakov, V. A., Borisova, V. V. et. al. (1999). *Gerpes: patogenez i laboratornaya diagnostika: Rukovodstvo dlya vrachev*. Sankt-Peterburg: Izdatelstvo «Lan», 192.

11. Kononenko, V. V., Rudenko, A. O., Chepkiy, L. P. et. al. (2003). *Gerpetichnyy entsefalit u doroslih (klinika, diagnostika ta Intensivna terapiya): Metod. rekomendatsii*. MOZ Ukrayini. Kyiv, 40.

12. Kononenko, V. V., Yarosh, O. O., Barshteyn, Yu. A. et. al. (2003). *Tsitomegalovirusnyy entsefalit u doroslih Imunokompetentnih hvorih (klinika, diagnostika ta Intensivna terapiya): Metodichni rekomendatsii*. Kyiv, 27.

13. Zou, W. Y., Guo, Q. L., Yang, Y. et. al. (2008). Analgesic effect of intrathecal injection of Herpes simplex virus type I amplicon vector-mediated human preproenkephalin gene on chronic neuropathic pain: experiment with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 88 (29), 2064–2068.

14. Thurner, B., Spangenberg, P., Kleines, M., Blaum, M., Scheithauer, S. (2007). *Continuous Intrathecal Interferon Alpha Application in Subacute Sclerosing Panencephalitis*. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 26 (9), 863. doi: 10.1097/inf.0b013e31812e01e8

15. Phares, T. W., Marques, C. P., Stohlman, S. A., Hinton, D. R., Bergmann, C. C. (2010). *Factors Supporting Intrathecal Humoral Responses following Viral Encephalomyelitis*. *Journal of Virology*, 85 (6), 2589–2598. doi: 10.1128/jvi.02260-10

16. Ihekwa, U. K., Kudesia, G., McKendrick, M. W. (2008). *Clinical Features of Viral Meningitis in Adults: Significant Differences in Cerebrospinal Fluid Findings among Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster Virus, and Enterovirus Infections*. *Clinical Infectious Diseases*, 47 (6), 783–789. doi: 10.1086/591129

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Матяш В. І.
Дата надходження рукопису 22.09.2015*

Панасюк Олена Леонідівна, кандидат медичних наук, відділ інтенсивної терапії та детоксикації, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», вул. Миколи Амосова, 5, м. Київ, Україна, 03680