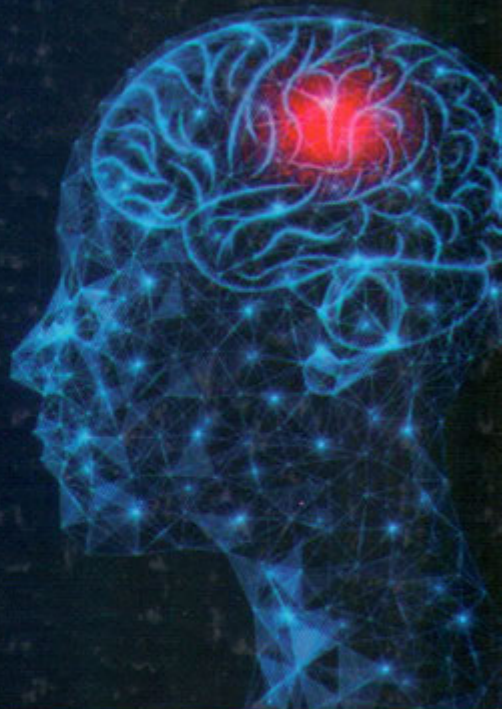


М. Ю. Дельва
В. М. Гладка
Н. В. Литвиненко
Т. Й. Пурденко



ГЕРПЕТИЧНІ НЕЙРОІНФЕКЦІЇ

ОБСВ'ЯЗКОВИЙ ПРИМІРНИК

МОЗ України

Полтавський державний медичний університет

Кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою

М. Ю. Дельва, В. М. Гладка, Н. В. Литвиненко, Т. Й. Пурденко

636389

ГЕРПЕТИЧНІ НЕЙРОІНФЕКЦІЇ

НАЦІОНАЛЬНА 3
НАУКОВА МЕДИЧНА
БІБЛІОТЕКА УКРАЇНИ
01033, м.Київ, вул.Л.Толстого, 7

Львів
«Магнолія 2006»
2021

УДК 616.91:616.8

Г39

Рекомендовано Вченою радою Української медичної стоматологічної академії як навчальний посібник для лікарів-інтернів, курсантів, практичних лікарів з фахів «неврологія», «інфекційні хвороби», «сімейна медицина» у закладах вищої освіти МОЗ України (протокол засідання № 7 від 10.03.2021 р.)

Автори:

Дельва Михайло Юрійович – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Полтавського державного медичного університету

Гладка Вікторія Михайлівна – канд. мед. наук, доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Полтавського державного медичного університету

Литвиненко Наталія Володимирівна – д-р мед. наук, професор кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Полтавського державного медичного університету

Пурденко Тетяна Йосипівна – канд. мед. наук, доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Полтавського державного медичного університету

Рецензенти:

Коваль Тетяна Ігорівна – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету

Насонова Тетяна Іванівна – д-р мед. наук, доцент кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Дарій Володимир Іванович – д-р мед. наук, професор кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету

Герпетичні нейроінфекції : навчальний посібник [для лікарів-інтернів, Г39 курсантів, практичних лікарів з фахів «неврологія», «інфекційні хвороби», «сімейна медицина» у закладах вищої освіти МОЗ України] / М. Ю. Дельва, В. М. Гладка, Н. В. Литвиненко, Т. Й. Пурденко – Львів : «Магнолія 2006», 2021. – 88 с.

ISBN 978-617-574-182-5

Навчальний посібник «Герпетичні нейроінфекції» призначений для лікарів-інтернів, практичних лікарів з фахів «неврологія», «інфекційні хвороби», «сімейна медицина» у закладах вищої освіти МОЗ України. У навчальному посібнику акцентовано увагу на етіопатогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу, діагностику та лікування герпетичних нейроінфекцій. Приділено увагу патофізіологічним та структурним змінам в центральній та периферичній нервовій системі при герпетичних нейроінфекціях.

УДК 616.91:616.8

ISBN 978-617-574-182-5

© М. Ю. Дельва, В. М. Гладка,
Н. В. Литвиненко, Т. Й. Пурденко, 2021
© «Магнолія 2006», 2021

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 – БАПП	62
УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНІ VARICELLA ZOSTER VIRUS	68
УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНІ ВІРУСОМ ГЕРПЕСУ ЛЮДИНИ 6 ТИПУ	81
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	84

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, противірусних, імуномодуючих 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 противірусної 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 вірусоносіями. 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, поступаючись 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 вірусосії. 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 вірусосія.

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 імунodepresантів – герпес може набувати поширеного характеру. Везикульозні висипання з'являються на шкірі тулуба, голові, обличчі, кінцівках, можуть утворюватись виразки, хвороба супроводжується ураженою 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.

ВПГ 1 типу перебуває в латентному стані здебільшого в гасеровому вузлі трійчастого нерва, що зумовлено переважним повітряно-крапельним механізмом передачі вірусу. Водночас ВПГ 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. ВПГ 2 типу частіше уражає спинний мозок і ПНС, ніж ВПГ 1 типу. Характерними проявами НІ, що спричинені ВПГ 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 ВПГ 2 типу: мієліти, некротична мієлопатія у пацієнтів із тяжкою імуносупресією, ізольоване запалення медулярного конуса та кінського хвоста. Серед мієлітів, що викликані ВПГ 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 багатовогнищевим 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 ВПГ 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 ВПГ 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 потраплення вірусу в нервову систему після віремії є проникнення через гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ). Існує припущення, що дія ВПГ 1 типу у першу чергу націлена

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

ВПГ 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 ГГ є формування вторинного імунодефіциту. Порушення в імунній системі відіграють суттєву роль у персистенції вірусу та в патогенезі рецидивів. Відомо, що при порушеннях імунного статусу ГГ 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 злоякісний 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 ВПГ 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 ГГ 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 сенсibiliзованих лімфоцитів. Зв'язуючись з рецепторами інфікованих тканин, антитіла самостійно або в комплексі з антигеном порушують розпізнання цих клітин та їх лізис ефекторними клітинами та сенсibiliзованими 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, направленою на пригнічення репродукції ВПГ і формування латентної інфекції. Фаза

локалізації включає активацію клітин моноцито-макрофагального ряду, які поглинають і руйнують ВПГ. Активація комплементу прискорює мобілізацію і сприяє направленому рухові клітин до осередка запалення. Швидко вироблення інтерферону (ІФН)-бета (який виробляється неімуними 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, гематоликворним, 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 інтратекальним 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

перебіг хронічного герпетичного ураження ЦНС, при якому вірус тривалий час знаходиться в латентному стані. Вірусні антигени, що утворились при хронічній інфекції, навіть у невеликій кількості про-вокують імунопатологічний процес, який приводить до поступової появи клінічних ознак і прогресування хвороби, обумовлюючи поліморфізм клінічної картини, та до перебігу хронічних герпетичних уражень ЦНС.

Таким чином, ініційований ВПГ хронічний процес в ЦНС, що розвивається, як правило, у вже сенсibiliзованому організмі, обумовлений тропністю геному вірусу до рецепторів нервових клітин, гетерогенністю вірусної популяції в організмі хворого, здатністю інтеграції – дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) вірусу в геном клітини хазяїна з розвитком аутоімунних процесів і демієлінізації. Реактивація інфекції може бути результатом часткової експресії геному ВПГ, коли синтезуються лише деякі вірусні білки і не відбувається репродукція повноцінних віріонів. Такі білки, поряд зі збуджуючими нейротрансмітерними амінокислотами і іонами калію, різко знижують стійкість нервових клітин до апоптозу. Апоптоз приймає участь в розвитку патологічного процесу, приводячи до виникнення морфологічних змін, які відрізняються від некрозу. Суттєве зниження частоти некротичних змін в тканині мозку говорить про роль апоптозу в патогенезі ХГЕ.

При ГІ зсуви в різних ланках імунітету зберігаються не тільки в періоді рецидиву, але й під час ремісії. Тому хворі потребують уваги та терапії не тільки під час загострення, але й при зникненні основних клінічних симптомів.

Зміни імунного статусу на різних етапах розвитку ГЕ є основою для лабораторної діагностики захворювання.

Саме порушення імунної відповіді – найважливіша ланка у розвитку герпетичної інфекції. У патогенезі ГІ, спричинених ВПГ 1 і 2 типів, виділяють чотири основні фази: проникнення в клітини епітелію → проникнення в нервові закінчення і паравертебральні ганглії → елімінація вірусу з тканин і органів → реактивація ВПГ і його переміщення до воріт інфекції.

Наразі теорія латентності вірусу в периферичних сенсорних нервових гангліях доопрацьована і обґрунтована Ізраєлем Стейнером. Вона базується на даних імуногістохімічного аналізу, який дозволяє ідентифікувати вірус всередині клітин нервових вузлів протя-

гом прихованого періоду перебігу інфекції, коли вірус перебуває в епісомальній або конкатемерній формі. При ослабленні імунітету експресія геному ВПГ поновлюється, що призводить до неагресивного, нелітичного циклу репродукції збудника всередині нервових клітин, подальшого розповсюдження сформованих віріонів вздовж відцентрових нервових волокон до шкіри і слизових оболонок, де реалізується агресивний, літичний цикл репродукції з цитопатичним ефектом, що призводить до формування добре відомого папульозно-везикулярного висипу.

Багаторазове потрапляння нових штамів ВПГ в організм імунологічно повноцінної (імунокомпетентної) людини, як правило, не зумовлює патології, а лише збагачує репертуар протигерпетичного імунітету. Проте, за наявності будь-якого ізольованого або комбінованого дефекту компонентів специфічного протигерпетичного імунітету, перебіг хвороби трансформується у маніфестні форми. Доведено, що в основі цього явища лежить унікальна можливість активних і реплікуючих вірусів із сімейства *Herpesviridae* виробляти білки, які блокують рецептори I та II класів молекул HLA, що призводить до переривання каскаду передачі сигналів проліферації та диференціювання у всій системі специфічної імунної відповіді, включаючи підсистеми антитілогенезу, продукції ІФН-гамма та гаплотипоспецифічних цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD8+. Визначено також, що деякі особи (або сім'ї у випадку спадкових дефектів) схильні до формування рецидивуючих герпесвірусних захворювань у зв'язку з генетичними (спадковими або вродженими) особливостями (аномаліями) епітопів клітинних рецепторів. За несприятливих умов відбувається реплікація вірусів, насамперед, в імунокомпетентних клітинах і клітинах нейроглії, що дає підстави називати їх лімфотропними інфекціями. Реплікація вірусів призводить до селективної імуносупресії Т-клітинної, фагоцитарної і комплементарної ланок, сприяючи розвитку вторинного імунодефіциту, аутоімунної та алергічної патології.

Інфекція, викликана ВПГ, описується теорією латентності в периферичних сенсорних нервових гангліях. Ці віруси характеризуються нейротропністю, однак використовують для проникнення до терміналей чутливих нервів різні рецептори. ВПГ 1 і 2 типів приєднуються до рецептора фактору росту фіброblastів. Використовуючи нервові волокна типу С, ВПГ за механізмом ретроградного

нейронального транспорту надходять до тіл нейронів, що містяться в сенсорних вузлах краніальних і паравертебральних периферичних нервів або в гангліях вегетативної нервової системи. Ці структури є біологічними резервуарами вірусу в організмі людини. Вибір резервуару є не випадковим, оскільки нервові вузли є імунопривілейованими органами, де вірус може довічно уникати цитотоксичної імунної відповіді з боку клітинного імунітету, яка могла б забезпечити ерадикацію інфекції з організму людини. Давно було відомо, що потрапляючи до тіл нейронів, ВПГ переходять у стан обмеженої експресії геному, який отримав назву латентності. Здатність ВПГ до латентності в чутливих гангліях продемонстрували в класичному дослідженні Bastian F. O. зі співавт. у 1972 році. Пізніше Richter E. R. зі співавт. вивчили розподіл ВПГ 1 типу в сенсорних і вегетативних гангліях голови і шиї, вивчаючи фіксовані у парафіні зразки тканини, отримані при аутопсії. ВПГ 1 типу були ідентифіковані в трійчастих, крилопіднебінних, ціліарних, колінчастих, вушних, підщелепних, верхніх шийних гангліях.

Якщо раніше перехід вірусу із латентного стану у реактивований і навпаки розглядали виключно як ініціативу збудника, то сьогодні провідну роль у формуванні поточної стратегії паразитування ВПГ віддають імунній системі людини. Таким чином, вірусцентричні погляди на патогенез герпесвірусних інфекцій змінилися антропоцентричними, що посилює класичні уявлення про опортуністичність цих патогенів. Зміна поглядів на патогенез таких інфекцій пов'язана, передусім, із відкриттям систем інтрагангліонарного та інтранейронального імунітету, з якими асоціюють реалізацію ефективного контролю над ендогенними ВПГ і витіснення останніх у стан латентності, що є безпечним як для організму людини (оскільки є безсимптомним), так і для популяції в цілому (оскільки не супроводжується контагіозністю). Сьогодні у складі сателітних клітин в сенсорних нервових гангліях виявлені деякі клітини імунної системи, що беруть участь у місцевому контролі над вірусною репродукцією. Неінфіковані нервові вузли від народження містять природні кілери (natural killers; CD3-CD16+, CD56+ cells) і природні кілерні Т-лімфоцити (natural killer T-cells; CD3+, CD16+, CD56+ cells), що обмежують вірусне навантаження під час первинного інфікування ганглію і належать до системи природженого імунітету. Ці клітини важливі також у пригніченні репродуктивної активності ВПГ все-

редині інфікованих нейронів у разі вторинної інфекції. Backström E. зі співавт. встановили, що за рахунок діяльності гліальних клітин ганглію на поверхні нейронів, інфікованих ВПГ, зберігається висока щільність експресії молекул HLA I класу, що захищає останні від цитотоксичної відповіді з боку природних кілерів і спрямовує місцеву імунну відповідь у паліативний, вірусостатичний напрямок.

В подальшому до інфікованих нервових вузлів надходять специфічні CD3+, CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити, сформовані в ході адаптивної імунної відповіді проти вірусу, що посилюють інтрагангліонарний контроль над вірусом. Їх кількість серед сателітних клітин ганглію поступово збільшується пропорційно до частоти реактивацій ВПГ, що вказує на посилення напруженості місцевого клітинного імунітету протягом розвитку інфекції. Триклітинна кооперація, або функціональна тріада природних кілерів, природних кілерних Т-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів становить основу інтрагангліонарного імунітету проти ГВ. Це яскравий приклад тісної співпраці природженого й адаптивного клітинного імунітету людини у формуванні резистентності до вірусної інфекції.

Як відомо, в епітеліальній тканині кілерні лімфоцити здійснюють цитотоксичну відповідь, що призводить до апоптотичної або некротичної загибелі інфікованих клітин. Ця радикальна імунна відповідь важлива для ерадикації інфекції в місці вхідних воріт. Однак така імунна відповідь є неприпустимою щодо інфікованих нейронів, зважаючи на важливість функцій цих клітин і обмежені можливості регенерації в нервовій тканині. Тому всередині ганглію реалізується паліативна, клітинозберігаюча імунна відповідь, що, не руйнуючи нейрон, критично пригнічує здатність вірусу до репродукції, і основою такої відповіді є продукція доімунних ІФН. Отже, встановлено, що ВПГ в нервових сенсорних гангліях перебувають під постійним тиском імунної відповіді з боку резидентних природних кілерів, природних кілерних Т-лімфоцитів і CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів. Останні обробляють інфіковані вірусом нейрони і гліальні клітини ганглію альфа-, бета- і лямбда-ІФН, що чинить віростатичну дію і перешкоджає відновленню повноцінної репродукції вірусу. Це так званий інтрагангліонарний імунітет, що опосередковує феномен тривалої латентності вірусу в біологічному резервуарі. Послаблення інтрагангліонарного імунітету, що відзначається при первинних імунodefіцитах або вторинній імуносупре-

6229959

сії, є причиною реактивації ВПГ з латентного стану, поновлення їх репродукції всередині нейронів і розповсюдження сформованих віріонів вздовж нервових відростків на периферію і до центру. Дефіцит інтрагангліонарного імунітету може бути пов'язаним зі зменшенням кількості природних кілерів, природних кілерних Т-лімфоцитів або CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів у різних комбінаціях (у такому випадку говорять про кількісний клітинний імунodefіцит) або лише з послабленням функціональної активності цих клітин та пов'язаним з цим зменшенням продукції доімуних ІФН (маркер якісного імунodefіциту). Крім того, дефіцит клітинного імунітету може бути системним, коли ці порушення стосуються всього організму (дефіцит кілерних клітин може бути ідентифікований при дослідженні крові), і місцевим (порушення імунітету відзначаються тільки в нервових гангліях, а результати досліджень крові відповідають нормативним величинам). Усунення хоча б однієї з клітин із зазначеної тріади, наприклад, природних кілерних Т-лімфоцитів, призводить до втрати контролю над вірусом і розвитку вірус-індукованого некрозу ганглію.

Отже, віростатичний ефект альфа-, бета- і лямбда-ІФН, що полягає у пригніченні обміну вірусних нуклеїнових кислот, є ключовим компонентом контролю над латентними ВПГ у системі інтрагангліонарного імунітету організму людини. Генетичні дослідження, проведені у Франції та Великобританії, показали наявність у дітей двох мутацій, що призводять до порушення продукції ІФН-альфа та підвищують схильність до ГЕ. Тому заміщення дефіциту доімуних ІФН, що відзначається в імуноскомпрометованих пацієнтів з часто рецидивуючою або ускладненою герпесвірусною інфекцією, препаратами ІФН-альфа або індукція синтезу ендогенних ІФН є важливими стратегіями лікування інфекцій, викликаних ВПГ, що продемонстрували ефективність в контрольованих клінічних дослідженнях як в імунології для лікування вибіркового дефіциту кілерних клітин, так і в інфектології при оперізуючому герпесі та гінекології/урології при генітальному герпесі.

Інше питання стосується напрямку міграції ВПГ вздовж відростків при реактивації в тілі нейрона. Відомо, що в переважній більшості випадків реактивованій вірус рухається саме до периферії, а не в ЦНС вздовж доцентрових волокон. Пацієнти з сімейною дизавтономією є природно резистентними до ВПГ, оскільки їх перифе-

ричні нерви не містять волокон типу С, що використовуються цими вірусами для інтранейрональної міграції. Це єдиний відомий випадок у людей, коли відцентрові периферичні нервові волокна є захищеними від вірусної інвазії. Натомість в доцентрових нервових волокнах, що прямують від чутливих нервових гангліїв до ЦНС, існує інтранейрональний природжений імунітет, представлений каскадною системою толл-подібних рецепторів 3 (TLR-3), які розпізнають двоспіральну вірусну рибонуклеїнову кислоту (РНК) та індують при цьому синтез доімунних ІФН під час міграції реактивованого вірусу вздовж нервового волокна у напрямку ЦНС. Ця віростатична система, що індукує резистентність до вірусу в центральних нейронах, необхідна для профілактики уражень мозку під час реактивації ВПГ із латентного стану в периферичних нервових гангліях. Встановлено, що пацієнти з природженим дефіцитом TLR-3 або функціонально пов'язаних молекул каскаду є групою ризику щодо розвитку важких форм НІ, зумовлених ВПГ. Zhang S. Y. зі співавт. описали автосомно-домінантний дефіцит молекули TLR-3 у пацієнтів зі скронеvim частковим некротично-геморагічним енцефалітом, спричиненим ВПГ 1 типу. Наразі відомий також автосомно-рецесивний варіант хвороби. Цей шаблон-розпізнавальний рецептор природженого імунітету взаємодіє з двоспіральною вірусною РНК, запускаючи внутрішньоклітинний каскад, що завершується продукцією альфа-, бета- і лямбда-ІФН. Останні формують резистентність нейронів ЦНС до вірусу ще до його надходження до головного мозку. Цей рецептор критично важливий у контролі поширення патогену з епітелію верхніх дихальних шляхів вздовж краніальних нервів. Крім того, він експресується дендритними клітинами і відіграє провідну роль в індукції адаптивної імунної відповіді до вірусу в цілому. У разі дефіциту TLR-3 збудник безперешкодно здійснює трансольфакторну міграцію в умовах запізнилої продукції доімунних ІФН, що сприяє розвитку клінічно маніфестної НІ. Такі пацієнти мають знижену резистентність майже виключно до ВПГ 1 типу, враховуючи унікальну властивість цього вірусу до міграції через волокна нюхового і трійчастого нервів, тоді як більшість патогенів потрапляють до нервової системи гематогенним шляхом. Наразі також продемонстрована причинна роль дефіциту TLR-3 при рецидивуючому герпетичному стоматиті і менінгіті Молларе, викликаному ВПГ 2 типу. Casrouge A. зі співавт. повідомили про асоціацію скроне-

вого енцефаліту, викликаного ВПГ 1 типу, з аутосомно-рецесивним дефіцитом молекули UNC-93B, що міститься у ендоплазматичному ретикулумі і функціонально пов'язана з системою TLR-3.

Якщо порушення інтрагангліонарного клітинного імунітету зумовлює збільшену частоту епізодів реактивації вірусу з його відцентровим поширенням й ураженням шкіри й слизових оболонок у вигляді лабіального, генітального або оперізуючого герпесу, то недостатність інтранейронального (внутрішньоклітинного) TLR-3-опосередкованого природженого імунітету створює спрятливі умови для розвитку індукованих ВПГ менінгітів, енцефалітів, мієлітів й церебральних васкулопатій внаслідок полегшеної доцентрової міграції збудника з біологічного резервуару. В обох системах ключову роль відіграють альфа-, бета- і лямбда-ІФН, що володіють віростатичними властивостями. Тому результати ряду подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень вказують на користь від замісної терапії ІФН-альфа при частих або тяжких формах альфа-герпесвірусних інфекцій в імуноскомпрометованих пацієнтів. Привабливою перспективою може бути застосування індукторів синтезу ендегенних ІФН, які б сприяли довгостроковому відновленню ІФН-залежних систем інтрагангліонарного і/або інтранейронального імунітету у пацієнтів із рецидивними герпесвірусними ураженнями, а не тільки в тимчасовому заміщенні дефіциту цих цитокінів.

Універсальний пантропізм ВПГ зумовлює значний поліморфізм клінічних проявів, складність патогенезу і здатність уражати практично всі органи людини. На цьому тлі герпесвірусні ураження нервової системи належать до найбільш складної патології. На підставі поєднання інфекційного, загальноомозкового, лікворологічного, вогнищевих симптомів та даних магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку були виділені такі форми ураження нервової системи, спричинені ВПГ 1 типу та ВПГ 2 типу, як: арахноенцефаліт, розсіяний енцефаломієліт, арахноїдит, полірадикулоневрит; енцефаломієліт; енцефаломієлополірадикулоневрит; енцефаліт; менінгоенцефаліт, лейкоенцефаліт. Тяжкий перебіг, розмаїття неврологічних форм, висока вірогідність летальних наслідків (до 80 %), інвалідизації хворих (50 %), ураження осіб молодого і середнього віку дозволяють вважати проблему герпесвірусної нейроінфекції (ГВНІ) не тільки медичною, а й соціальною.