

УДК 617.761+616.833.13:616.523-07(048.8)

Нарушения функций глазодвигательных (III и VI) черепных нервов, ассоциированные с активной герпесвирусной инфекцией

И. Г. Васильева, канд. биол. наук; В. Н. Жданова, канд. мед. наук; Н. Г. Чопик, канд. биол. наук;
Т. А. Макарова, мл. науч. сотр.; Е. С. Галанта, науч. сотр.; О. И. Цюбко, науч. сотр.

ГУ "Институт нейрохирургии
им. акад. А. П. Ромоданова
НАМН Украины",
Киев (Украина)

E-mail: vigvasileva@gmail.com

Ключевые слова:

глазодвигательные нарушения,
герпесвирусы

Глазодвигательные нарушения (ГДН) имеют важное клиничко-социальное значение. Существует группа больных с ГДН неустановленной этиологии. Цель работы. Исследование присутствия ДНК вирусов герпеса в венозной крови пациентов с ГДН, обусловленными поражением III, VI черепных нервов (ЧН).

Материал и методы. Обследовано 35 больных с ГДН невыясненной этиологии. Анализ присутствия ДНК HSV1/2, CMV, EBV, HHV6, HHV7, VZV, HHV8 в крови проводили методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Из 35 обследованных пациентов с ГДН, обусловленными поражением III и VI ЧН, у 16 (45,7%) в крови выявлен HHV7, у 5 (14,3%) обнаружен EBV, у 2 (5,7%) пациентов – HHV6, у 1 пациента найден вирус HSV1/2 и еще у 1 – CMV. У 8 (22,8%) пациентов обнаружено по два вируса: EBV, HHV7 у 6 пациентов; EBV, HHV6 у 1 пациента и HHV7, HHV6 у 1 пациента; у 2 (5,7%) пациентов выявлены три вируса – EBV, HHV7, HHV6.

Заключение. При ГДН с неустановленной этиологией рекомендуется исследование венозной крови на присутствие вирусов герпеса.

Введение. Особенностью глазодвигательных нарушений (ГДН) является преобладание их у людей молодого трудоспособного возраста. Ежегодно в Украине косоглазие выявляют в среднем у 50 тысяч детей, а по данным разных авторов, ГДН страдают 0,5–3,5% детей [1, 2]. Внедрение в клиническую практику нейровизуализирующих методов – компьютерной томографии и магнито-резонансной томографии головного мозга – позволило улучшить диагностику заболеваний центральной нервной системы, в частности, диагностику ГДН. Однако существует группа больных с ГДН неизвестной этиологии. В 60-х годах XX века она составляла 30%, в 70-80-е годы – 10-20%, в 90-е – 4-6% [3]. Считается, что часть случаев ГДН неустановленной этиологии обусловлена вирусным поражением черепных нервов (ЧН). Внедрение в офтальмологию высокочувствительных амплификационных технологий позволило доказать, что частой причиной этих заболеваний глаза являются вирусы герпеса [4, 5].

В настоящее время имеются данные о молекулярных механизмах внедрения (инокуляции), распространения, персистенции, латентности, реактивации вирусов при воспалительных процессах в тканях глаза. Установлено, что герпес 6 типа (HHV6) и другие герпесвирусы могут быть причиной воспалительных процессов – увеитов или эндофтальмитов [6]. Показано, что более 7% случаев склеритов обусловлены герпетическими инфекциями [7].

Транспортерами герпесвирусов являются черепные нервы. При внедрении вируса в роговицу вирусный антиген первоначально обнаруживается в зрительном

нерве [8]. Через 1–3 дня антиген регистрируется в радужке, цилиарном теле, хориоидее, склере [19]. Такая последовательность появления вирусного антигена в тканях глаза свидетельствует о его распространении через иннервирующий их нерв [8]. После введения вируса экспериментальным животным в кожу мордочки вирус обнаруживается в глазничном нерве, верхнечелюстном и нижнечелюстном нервах, в тройничном ганглии и в стволе мозга [8]. На экспериментальной модели при инокуляции вируса в конъюнктиву показано, что герпес ЕНУ-9, вызывающий энцефалит у многих видов животных, через 96 часов обнаруживается в стволе на уровне моста и мозжечка [9]. Авторы доказывают, что вирус распространяется через тройничный, отводящий (VI), глазодвигательный (III) и лицевой нервы [9].

Особенностью герпесвирусов является их способность пребывать в организме пожизненно, находясь в латентном состоянии. Известно, что вирусы переходят в латентное состояние при достижении тройничного ганглия [10]. В состоянии ремиссии в тканях глаза обнаруживаются только транскрипты, ассоциированные с латентностью [10]. Механизмы реактивации вирусов в настоящее время не установлены, однако явно прослеживается, что важным условием является наличие иммуносупрессивных состояний [10, 11]. При репликации вируса после реактивации его из тройничного ганглия наблюдаются повреждение ткани и воспа-

лительная реакция вследствие аттракции иммунных клеток [12].

ЧН являются не только транспортерами вирусов к ганглиям и другим тканям, но и в самих ЧН происходят патологические изменения, приводящие к их дисфункции [8, 17, 28, 55, 56]. Механизмы вирусного поражения клеток ЧН в настоящее время не изучены, однако в литературе описаны клинические случаи, подтверждающие связь между поражениями ЧН и герпетической инфекцией, при этом адекватная противовирусная терапия сопровождается позитивной динамикой или полным восстановлением функций ЧН [28, 55, 56].

Несмотря на успехи в изучении механизмов герпесвирусного поражения, в офтальмологии имеются только единичные работы, направленные на изучение нарушений подвижности глазного яблока, обусловленных присутствием вирусов в организме. Большинство исследований посвящено изучению воспалительных реакций тканей глаза, вызываемых вирусами.

Целью данной работы является изучение присутствия ДНК вирусов герпеса HSV1/2 (вирус простого герпеса – типы 1 и 2), CMV (цитомегаловирус), EBV (вирус Эпштейна–Барр), VZV (вирус варицелла зостер), HHV6 (вирус герпеса тип 6), HHV7 (вирус герпеса тип 7), HHV8 (вирус герпеса тип 8) в венозной крови пациентов с ГДН, обусловленными поражением III и VI ЧН, а также обобщение данных научной литературы, посвященных исследованию тропности и цитопатических влияний герпесвирусов на нервную ткань.

Материал и методы

Работа выполнена на базе анализа результатов обследования 35 больных, обращавшихся в 2016–2018 гг. в Институт нейрохирургии по поводу ГДН. Пациентам проведены комплексное клиничко-неврологическое, нейроофтальмологическое, а также нейровизуализирующие методы обследования: магнито-резонансная или компьютерная томография головного мозга.

Нейрохирургической патологии у пациентов не выявлено.

Критерием включения пациентов в данное исследование было наличие поражения III и VI ЧН, отсутствие нейрохирургической и эндокринной патологий, аутоиммунных процессов и миастении.

Пациентам проведен анализ цельной венозной крови на присутствие ДНК вирусов герпеса HSV1/2, CMV, EBV, HHV6, HHV7, VZV, HHV8 методом классической полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В работе использовали наборы для выделения ДНК («ДНК-сорб» – «АмплиПрайм»), для проведения классической ПЦР «PCR-coe» («Genpaq»), для определения присутствия вирусов герпеса в биологических жидкостях «Изоген». Реагенты: агароза (Amresco), Трилон-В («Riedel-de Haen»), Трис («Amresco»), этидиум бромид («Sigma»).

ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология»), визуализацию продуктов ам-

плификации – с использованием электрофореза в 2% агарозном геле и программного обеспечения «ViTran».

Статистический анализ осуществляли с применением точного теста Фишера для определения статистической значимости различий в частоте встречаемости признака в группах сравнения.

Для обработки данных использовали общедоступные программы EXCEL, WORD.

Исследование одобрено этическим комитетом ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», г.Киев.

Результаты и их обсуждение

Основная жалоба пациентов, обратившихся за помощью (33 больных – 94,3%) – двоение изображения. Кроме того, пациентов беспокоил косметический дефект в виде косоглазия – расходящегося у 8 (22,95%) или сходящегося – у 23 (65,7%), а также опущения верхнего века – у 6 (17,1%). Изолированный птоз без двоения был у 2 (5,7 %) пациентов. Среди обследованных 20 (57,14%) женщин и 15 (42,86%) мужчин. Возраст больных 4-67 лет, средний возраст 31,2±14,4 года, т.е. преобладали люди зрелого, трудоспособного возраста. В обследуемой группе также было 9 (25,7%) детей в возрасте от 4 до 14 лет. ГДН были обусловлены изолированными или сочетанными нарушениями функции III, VI ЧН: односторонней – у 30 (85,7%) и двусторонней локализации – у 5 (14,3%) пациентов.

Изолированное поражение III ЧН выявлено у 5 пациентов: справа – у 2, слева – у 3. У всех больных имелось только частичное выпадение функции III ЧН. У 2 детей выявлен парез верхней прямой мышцы, у 1 – нижней прямой, у 1 – изолированный птоз II степени. У женщины 24 лет диагностирован птоз II степени слева и частичный парез нижней прямой мышцы. Обращает внимание, что 4 (80%) пациента были детьми (все девочки) 4-7 лет.

Сочетанные поражения III, VI ЧН различной степени выявлены у 5 пациентов; у 3 мужчин поражения были двусторонними. У 2 женщин частичное сочетанное поражение III, VI ЧН было справа. Детей в этой группе не было.

У всех 10 пациентов с ГДН, связанными с поражением III и III, VI ЧН, обнаружены вирусы герпеса: у 4 пациентов – HHV7; у 1 – EBV; у 2 – HHV7, EBV; у 1 – HHV6, EBV; у 1 – HHV6, HHV7, EBV, и у 1 – HSV1/2 (табл. 1).

Изолированные нарушения функции VI ЧН различной степени наблюдались у 25 пациентов: справа – у 13, слева – у 10, двусторонняя частичная невротия – у 2. У больных регистрировался широкий спектр нарушений: от паралитического сходящегося косоглазия и отсутствия движений глазного яблока до частичного ограничения движений глазного яблока от средней линии кнаружи. В этой группе было 3 ребенка: девочки 6 и 9 лет и мальчик 12 лет. У детей отмечено полное поражение функции VI ЧН.

Таблица 1. Вирусы герпеса в крови пациентов с глазодвигательными нарушениями (III и III, VI ЧН) в динамике

№ п/п	Возраст	Пол	Пораженный нерв	Исследование в динамике	Показатель	Наличие ДНК вируса в крови	Результат лечения
1	24 года	ж	III слева частично	До АТ*	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ**
2	6 лет	ж	III слева частично	До АТ*	EBV HHV-7	+	
				После АТ	EBV HHV-7	0 0	НФ
3	6 лет	ж	III слева частично	До АТ*	EBV HHV-6	+	
				После АТ	EBV HHV-6	0 0	НФ
4	7 лет	ж	III слева частично	До АТ	EBV	+	
				После АТ	EBV	0	НФ
5	4 года	ж	III справа частично	До АТ	EBV HHV-6 HHV-7	+	
				После АТ	EBV HHV-6 HHV-7	0 +	ПД
6	27 лет	м	III,VI частично справа и слева	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	+	ПД***
7	34 года	м	III,VI частично справа и слева	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ не проводили	HHV-7	-	ПД
8	67 лет	м	III,VI частично справа и слева	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	+	ПД
9	34 года	ж	III, VI частично справа	До АТ	HSV-1/2	+	
				После АТ не проводили		-	ПД
10	52 года	ж	III,VI справа частично	До АТ	EBV HHV-7	+	
				После АТ	EBV HHV-7	+	НФ

+ – присутствие в крови вирусной ДНК; 0 – отсутствие в крови вирусной ДНК; * – АТ – противовирусная терапия; ** – НФ – нормализация функций; *** – ПД – положительная динамика

У пациентов с ГДН, связанными с поражением VI ЧН, в крови обнаружены вирусы: HHV7 у 12 пациентов; HHV6 – у 2; EBV – у 4; у 1 пациента – CMV; HHV7, EBV – у 4 пациентов; HHV6, HHV7 – у 1; HHV7, HHV6, EBV – у 1 (табл. 2).

Выяснение этиологии дисфункции ЧН способствовало определению тактики дальнейшего лечения больных и позволило улучшить качество их жизни. После проведенного этиотропного лечения у всех пациентов наблюдалась положительная динамика регресса ГДН.

Полное восстановление функции пораженных ЧН было у 29 (82,86%) больных. У 25 (86,2%) пациентов с полным восстановлением функций ГДН при повторном исследовании после этиотропного лечения вирусы герпеса в венозной крови не обнаружены. У 4 пациентов исследование не проводили (табл. 1, 2).

У 6 пациентов наблюдалась положительная динамика. У 3 – с сочетанным поражением III, VI ЧН справа и слева (мужчины 27, 34, 67 лет) в крови обнаружен HHV7, он выявлялся и при повторном анализе. У женщины 34 лет с сочетанным поражением III, VI ЧН в крови обнаружен HSV1/2, исследование после терапии не проводили. Давность существования ГДН у этих пациентов превышала 5 лет.

Позитивная динамика восстановления функций III ЧН наблюдалась у девочки 4 лет с частичным поражением III справа (парез верхней прямой мышцы). Причиной ГДН были вирусы герпеса EBV, HHV6, HHV7. После проведенного лечения уменьшилось вертикальное косоглазие, увеличился объем движений глазного яблока кверху, уменьшилась степень двоения. При повторном исследовании в крови ДНК вируса EBV не об-

Таблица 2. Вирусы герпеса в крови пациентов с ГДН (VI ЧН) в динамике

№ пп	Возраст	Пол	Пораженный нерв	Исследование в динамике	Показатель	Наличие ДНК вируса в крови	Результат лечения
1	2	3	4	5	6	7	8
1	42 года	ж	VI справа	До АТ*	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ**
2	32 года	м	VI справа частично	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
3	46 лет	ж	VI слева	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
4	29 лет	м	VI слева частично	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
5	52 года	ж	VI слева	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
6	32 года	ж	VI слева частично и справа частично	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
7	47 лет	ж	VI справа	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
8	58 лет	ж	VI справа	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
9	12 лет	м	VI слева	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
10	9 лет	ж	VI справа	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
11	25 лет	ж	VI слева	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
12	35 лет	м	VI справа частично	До АТ	HHV-7	+	
				После АТ	HHV-7	0	НФ
13	14 лет	м	VI слева	До АТ	EBV	+	
				После АТ	EBV	0	НФ
14	62 года	ж	VI справа частично	До АТ	EBV	+	
				После АТ	EBV	0	НФ
15	50 лет	ж	VI справа	До АТ	EBV	+	
				После АТ	EBV	0	НФ
16	19 лет	м	VI слева	До АТ	EBV	+	
				После АТ	EBV	0	НФ
17	7 лет	м	VI слева	До АТ	HHV-6	+	
				После АТ	HHV-6	0	НФ
18	6 лет	ж	VI слева	До АТ	HHV-6	+	
				После АТ	HHV-6	0	НФ
19	62 года	м	VI справа	До АТ	CMV	+	
				После АТ	CMV	0	НФ
20	24 года	м	VI справа частично	До АТ	HHV-6 HHV-7	+	
				После АТ	HHV-6 HHV-7	0 0	НФ

+ – присутствие в крови вирусной ДНК; 0 – отсутствие в крови вирусной ДНК; * – АТ – антивирусная терапия; ** – НФ – нормализация функций; *** – ПД – положительная динамика

Таблица 2 (продолжение). Вирусы герпеса в крови пациентов с ГДН (VI ЧН) в динамике

№ пп	Возраст	Пол	Пораженный нерв	Исследование в динамике	Показатель	Наличие ДНК вируса в крови	Результат лечения
1	2	3	4	5	6	7	8
21	42 года	м	VI справа	До АТ	EBV HHV-7	+ +	
				После АТ	EBV HHV-7	0 0	НФ
22	31 год	ж	VI слева частично и справа частично	До АТ	HHV-7 EBV	+ +	
				После АТ не проводили	HHV-7 EBV	- -	НФ
23	42 года	ж	VI справа частично	До АТ	EBV HHV-7	+ +	
				После АТ не проводили	EBV HHV-7	- -	НФ
24	24 года	м	VI справа	До АТ	EBV HHV-7	+ +	
				После АТ не проводили	EBV HHV-7	- -	НФ
25	28 лет	м	VI справа	До АТ	EBV HHV-7 HHV-6	+ + +	
				После АТ	EBV HHV-7 HHV-6	+ 0 +	ПД

+ – присутствие в крови вирусной ДНК; 0 – отсутствие в крови вирусной ДНК; * – АТ – антивирусная терапия; ** – НФ – нормализация функций; *** – ПД – положительная динамика

наружили, но выявлялась ДНК вирусов HHV6, HHV7 (табл. 1).

Позитивная динамика восстановления правостороннего поражения VI ЧН после этиотропного лечения наблюдалась у мужчины 28 лет. В венозной крови этого пациента обнаружено три вируса герпеса EBV, HHV6, HHV7. После повторного исследования ДНК EBV не обнаружено, но продолжали выявляться ДНК вирусов HHV6, HHV7. Давность заболевания составляла свыше 5 лет (табл. 2).

Сравнительный анализ полученных данных свидетельствует, что у пациентов с ГДН, обусловленными сочетанным поражением III, VI ЧН, в крови чаще всего выявляется HHV7 в сравнении с HHV6, EBV, HSV1/2, CMV ($P_{2t} = 0,49 \cdot 10^{-4}$, $P_{2t} = 0,95 \cdot 10^{-2}$, $P_{2t} = 0,59 \cdot 10^{-7}$, $P_{2t} = 0,59 \cdot 10^{-7}$, соответственно) (табл. 1, 2).

У пациентов с ГДН, обусловленными поражением III ЧН, частота встречаемости HHV7 не имеет статистически значимых отличий от таковой в группе с сочетанным поражением III, VI ЧН или изолированным VI ЧН ($P_{2t} = 0,58$, $P_{2t} = 0,62$, соответственно). Также не имеет статистически значимых отличий частота встречаемости HHV6 ($P_{2t} = 0,22$, $P_{2t} = 0,29$, соответственно) и EBV ($P_{2t} = 0,30$, $P_{2t} = 0,36$, соответственно). Статистический анализ показал, что частота встречаемости одновременно нескольких вирусов герпеса при поражении III ЧН статистически значимо не отличается от таковой в группе с сочетанным поражением

III, VI ЧН или VI ЧН ($P_{2t} = 0,29$, $P_{2t} = 0,14$, соответственно) (табл. 1, 2).

Биологические свойства бета-герпесвирусов HHV7 и HHV6, гаммагерпесвируса EBV и их способность инфицировать ЧН. Вирусы HHV7 и HHV6, диагностированные в крови пациентов с ГДН, относятся к подсемейству бетагерпесвирусов. Считается, что 90% детей инфицируются в течение первых трех лет жизни. Первичное заражение происходит через ротовую полость, где вирус реплицируется в слюнных железах, миндалинах или шейных лимфатических узлах [13, 14]. После цикла роста, который продолжается несколько дней, устанавливается пожизненная персистирующая инфекция, эти ткани являются депо вирусов [15, 16]. При первичном заражении или при реактивации в условиях недостаточного иммунного контроля HHV7 и HHV6 диссемируют по организму. Системное распространение происходит через кровяное русло и по лимфатическим сосудам посредством взаимодействия с моноклеарами периферической крови и их адгезии на эндотелиальных клетках. В ЦНС эти вирусы попадают, минуя гематоэнцефалический барьер по ольфакторному пути [17]. В результате в различных органах может развиваться острая или латентная инфекция [18-26]. Описаны клинические случаи поражения ЧН: острый HHV-7 энцефалит с поражением VI ЧН [27], множественное поражение ЧН, обусловленное HHV-7 [28].

Для инфузии в клетки хозяина HHV-6 и HHV-7 используют рецептор CD46 [16]. CD46 – гликопротеин, комплемент-регулирующий протеин (КРП). КРП присутствует в клеточной мембране всех типов ядерных клеток. Этот белок предотвращает активацию комплемента на аутологичных клетках [29]. В инфицированных Т-клетках экспрессия CD46 значительно повышается, что способствует их резистентности к комплементу, зависимой цитотоксичности [30, 31]. Существуют и другие механизмы иммуномодуляции, позволяющие подавлять иммунные реакции при инфицировании: активация пролиферации CD4 и CD8 Т-клеток [32-34]; активация экспрессии цитокинов снижающих синтез IL-2 с последующей деактивацией Т-клеток; супрессивное влияние на рост и дифференцировку прогениторов костного мозга; снижение экспрессии HLA I на дендритных клетках [32, 35]. Показано, что HHV-7, HHV-6A и некоторые штаммы HHV-6B без репликации могут переходить между клетками, экспрессирующими CD46 [36, 37].

Особенностью цитопатических эффектов при инфицировании HHV-6 и HHV-7 является формирование гигантского мультиядерного синцития, что обычно заканчивается некротическим лизисом [38]. В клетках, инфицированных вирусами, наблюдается также другой цитопатический эффект – апоптоз. При инфицировании HHV-6 активизируется апоптоптический путь p53/p21 WAF. В отличие от HHV-6, в HHV-7 инфицированных клетках апоптоптический путь активирования менее выражен [38]. Нервные клетки – астроциты и олигодендроциты – также экспрессируют CD46, вследствие чего они могут инфицироваться HHV-6 и HHV-7. Доказано, что инфицированные Т клетки передают вирусы астроцитам и олигодендроцитам посредством взаимодействия вирусных гликопротеинов и CD46, экспрессирующегося на поверхности глиальной клетки-мишени. Таким образом, механизм передачи вируса от клетки к клетке способствует распространению инфекции от периферических клеток к клеткам ЦНС [39]. In vitro инфицированные клетки демонстрируют характерные цитопатические эффекты, включая и формирование синцития. Вновь синтезированные в клетке вирусные частицы не меняют тип инфицированной клетки. Вирусы способны реинфицировать Т-лимфоциты, а также первичные астроциты [40].

Герпесвирус Эпштейна-Барр принадлежит к подсемейству гаммагерпесвирусов и обнаруживается у 95% взрослого населения земного шара. Большинство индивидуумов инфицируются в детском возрасте. Вирус EBV поражает узкий спектр клеток – В-лимфоциты [41] и эпителиальные клетки [42]. С В клетками EBV связывается посредством прямого взаимодействия вирусного гликопротеина gp350/220 с рецептором комплемента CD21 (или CR2) [43]. Последние данные указывают на возможное участие в связывании CD35 [44]. В настоящее время неизвестно, как EBV поражает клетки ЦНС. Существуют предположения о прямой

вирусной инвазии, вторичной аутоиммунной реакции, или механизме, опосредованном через реакции иммунной системы [45, 46, 47]. При первичном инфицировании EBV вызывает мононуклеоз [48]. После этого, как правило, устанавливается асимптоматическое пожизненное персистирование в импортизованных В клетках. В некоторых случаях, чаще при наличии триггера, EBV может реактивироваться и вызвать другие заболевания в том числе онко- и заболевания ЦНС [49,50]. Неврологические осложнения при EBV инфекциях возникают в 7% случаев [51-54]. Описаны случаи изолированных параличей ЧН, например, односторонний и билатеральный паралич лицевого нерва, ассоциированный с присутствием вируса EBV [55], случай острого некроза сетчатки и паралича VI ЧН после HHV6 и EBV инфицирования [56].

Герпесвирусы являются наиболее частой причиной вирусных заболеваний человека и по частоте занимают второе место после вируса гриппа. Однако, большинство герпесвирусных инфекций протекают в легкой форме или асимптоматически. При иммуносупрессивных состояниях (стресс, травма, другая инфекция) герпесвирусы могут быть причиной тяжелых поражений. Риск их активации существует для каждого индивидуума. Герпесвирусы EBV, HHV6, HHV7 имеют высокую тропность к ЧН в том числе к III и VI, что свидетельствует в пользу целесообразности при ГДН невыясненной этиологии исследовать кровь на их присутствие. Позитивная динамика регресса ГДН, наблюдаемая после применения этиотропного лечения, подтверждает справедливость данного положения.

Выводы

Проведенное исследование показало, что в крови больных с ГДН, обусловленными поражением III и VI ЧН неустановленной этиологии, в венозной крови обнаруживается ДНК вирусов герпеса. Чаще всего – у 45,7% обследованных – выявлен HHV-7, у 14,3% обнаружен EBV, у 5,7% – HHV-6. У 1 пациента найден вирус HSV1/2 и еще у 1 – CMV. У 22,8% пациентов обнаружено по два вируса: EBV, HHV-7; у 6 пациентов, EBV, HHV-6 – у 1 пациента и HHV-6, HHV-7, у 1 пациента. У 2 (5,7%) пациентов выявлены три вируса – EBV, HHV-6, HHV-7.

Нормализация функций ЧН и регресс глазодвигательных нарушений сопровождаются элиминацией ДНК вирусов из крови.

После исключения нейрохирургической патологии у пациентов с нарушением функции III и VI ЧН невыясненной этиологии необходимо обследование венозной крови методом ПЦР на наличие ДНК вирусов.

Литература

1. Кочина М. Л., Демин Ю. А., Ковтун Н. М., Каплин И. В. Особенности интерференционных картин глаз при горизонтально косоглазии // Український журн. медицини, біології та спорту. –2017. – №2(4). – С.75-81.

2. **Ковтун Н. М.** Интерференционные картины роговицы глаза при разных состояниях глазодвигательных мышц // Украинський журн. медицини, біології та спорту. – 2017. – № 6 (8). – С.81-86.
3. **Jacobson D. M., Trobe J. D.** The emerging role of magnetic resonance angiography in the management of patients with third cranial nerve palsy // *Am J Ophthalmol.* – 1999. – Jul; 128 (1). – P.94-6.
4. **Slepowa O. S.** PCR study of the human herpes virus type 6 and other viruses of the herpes group in eye diseases / O. S. Slepowa, E. V. Svetlova, L. A. Kovaleva et al. // *Vopr Virosol.* – 2015. – Vol.60, №6. – P.45-48.
5. **Zhu L.** Ocular herpes: the pathophysiology, management and treatment of herpetic eye diseases / L. Zhu, H. Zhu // *Viol Sin.* – 2014. – Vol. 29, №6. – P.327-342
6. **Sugita S.** Virological analysis in patients with human herpes virus 6-associated ocular inflammatory disorders / S. Sugita, N. Shimizu, K. Watanabe et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol.53, № 8. – P.4692-4698.
7. **Gonzalez-Gonzalez L. A.** Clinical features and presentation of infectious scleritis from herpes viruses: a report of 35 cases / L. A. Gonzalez-Gonzalez, N. Molina-Prat, P. Doctor et al. // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119, №7. – P.1460-1464.
8. **Dyson H.** Spread of herpes simplex virus within ocular nerves of the mouse: demonstration of viral antigen in whole mounts of eye tissue / H. Dyson, C. Shimeld, T. G. Hill et al. // *J Gen Virol.* – 1987. – Vol.68, №12. – P.2989-2995.
9. **El-Habashi N.** An ocular infection model using suckling hamsters inoculated with equineherpesvirus 9 (EHV-9): kinetics of the virus and time-course pathogenesis of EHV-9-induced encephalitis via the eyes / N. El-Habashi, Y. Kato, E. El-Nahass Fukushi et al. // *Vet Pathol.* – 2013. – Vol. 50, №1. – P.56-64.
10. **Higaki S.** Virological and molecular biological evidence supporting herpes simplex virus type 1 corneal latency / S. Higaki, M. Fukuda, Y. Shimomura // *Ophthalmol. Jpn.* – 2015. – Vol.59, №2. – P.131-134.
11. **Borkar D. S.** Association between atopy and herpetic eye disease: results from the pacific ocular inflammation study / D. S. Borkar, J. A. Gonzales, V. M. Tham et al. // *Ophthalmol. JAMA.* – 2014. – Vol.132, №3. – P. 326-331.
12. **Jester J. V.** Confocal Microscopic Analysis of a Rabbit Eye Model of High-Incidence Recurrent Herpes Stromal Keratitis / J. V. Jester, N. Morishige, L. Ben Mohamed et al. // *Cornea.* – 2016. – Vol.35, №1. – P.81-88.
13. **Tesini B. L.** Clinical impact of primary infection with roseoloviruses / B. L. Tesini, L. G. Epstein, M. T. Caserta // *Curr Opin Virol.* – 2014. – № 9. – P.91-96.
14. **Miyazaki Y.** Monitoring of human herpesviruses-6 and -7 DNA in saliva samples during the acute and convalescent phases of exanthem subitum / Y. Miyazaki, H. Namba, S. Torigoe et al. // *J Med Virol.* – 2017. – Vol. 89, №4. – P.696-702.
15. **Roush K. S.** Prevalence and cellular reservoir of latent human herpesvirus 6 in tonsillar lymphoid tissue / K. S. Roush, R. K. Domiati-Saad, L. R. Margraf et al. // *Am J Clin Pathol.* – 2001. – Vol. 116, №5. – P.648-654.
16. **Krug L.T.** Roseolovirus molecular biology: recent advances / L. T. Krug, P. E. Pellett // *Curr Opin Virol.* – 2014. – №9. – P.170-177.
17. **Harberts E.** Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway / E. Harberts, K. Yao, J. E. Wohler et al. // *Proc Natl Acad Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108, №33. – P.13734-13739.
18. **Kawamura Y.** Pathogenic Role of Human Herpesvirus 6B Infection in Mesial Temporal Lobe Epilepsy/ Y. Kawamura, A. Nakayama, T. J. Kato et al. // *Infect Dis.* – 2015. – Vol.1212, №7. – P.1014-1021.
19. **Shanehsazzadeh M.** Epidemiology of herpes human virus 6 and 7 infections in salivary gland neoplasms in isfahan, iran / M. Shanehsazzadeh, J. S. Rad, A. Pourazar et al. // *Med Arch.* – 2014. – Vol. 68, № 4. – P.276-278.
20. **Szewc A. M.** Acute Liver Failure in an Adolescent Male Induced by Human Herpesvirus 6 (HHV-6): A Case Report With Literature Review. DE(3) / A. M. Szewc, S. Taylor, G. D. Cage et al. // *Lab Med.* – 2018. – Vol.49, №2. – P.165-174.
21. **Caruso A.** HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines / A. Caruso, A. Rotola, M. Comar, F. Favilli et al. // *J Med Virol.* – 2002. – Vol.67, №4. – P.528-533.
22. **Kondo K.** Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes / macrophages / K. Kondo, T. Kondo, T. Okuno et al. // *J Gen Virol.* – 1991. – Vol. 72, №6. – P.1401-1408.
23. **Chi J.** Human herpesvirus 6 latent infection in patients with glioma / J. Chi B. Gu, C. Zhang et al. // *J Infect Dis.* – 2012. – Vol.206, №9. – P.1394-1398.
24. **Luppi M.** Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors in vivo / M. Luppi, P. Barozzi, C. Morris et al. // *J Virol.* – 1999. – Vol.73, №1. – P.754-759.
25. **Andre-Garnier E.** Reactivation of human herpesvirus 6 during ex vivo expansion of circulating CD34 haematopoietic stem cells / E. Andre-Garnier, N. Milpied, D. Boutolleau et al. // *J Gen Virol.* – 2004. – Vol.85, №1. – P.3333-3336.
26. **Marseglia L.** Human herpesviruses-6 and -7 encephalitis in immunocompetent infants: are they really so uncommon / L. Marseglia, S. Manti, D Angelo et al. // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2016. – Vol.30, №4. – P.1131-1136.
27. **Riva N.** Acute human herpes virus 7 (HHV-7) encephalitis in an immunocompetent adult patient: a case report and review of literature / N. Riva, I. Franconi, M. Meschiari et al. // *Infection.* – 2017. – Vol.45, №3. – P. 385-388.
28. **Velázquez Benito A.** Multiple involvement of cranial nerves by an uncommon pathogen: humanherpesvirus type 7/A. Velázquez Benito, S. Santos Lasasoa, A. Viloría Alebesque et al. // *Med Clin (Barc).* – 2011. – Vol. 137, №14. – P.667-668.
29. **Killick J.** Complement as a regulator of adaptive immunity / J. Killick, G. Morisse, D. Sieger et al. // *Semin Immunopathol.* – 2018. – Vol.40, № 1. – P.37-48.
30. **Takemoto M.** Human herpesvirus 7 infection increases the expression levels of CD46 and CD59 in target cells / M. Takemoto, K. Yamanishi, Y. Mori // *J Gen Virol.* – 2007. – Vol. 88, №5. – P.1415-1422.
31. **Boeckh M.** Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses / M. Boeckh, W. G. Nichols // *Herpes.* – 2003. – Vol.10, №1. – P.12-16.
32. **Nastke M. D.** Human CD4₊ T cell response to human herpesvirus 6 / M. D. Nastke, A. Becerra, L. Yin et al. // *J Virol.* – 2012. – Vol. 86, №9. – P.4776-4792.
33. **Gerdemann U.** Immunotherapeutic strategies to prevent and treat human herpesvirus 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation / U. Gerdemann, L. Keukens, J. Keirman et al. // *Blood.* – 2013. – Vol.121, №1. – P.207-218.
34. **Martin L. K.** Specific CD8 T cells recognize human herpesvirus 6B/ L. K. Martin, A. Schub, S. Dillinger et al. // *Eur J Immunol.* – 2012. – Vol.42, № 11. – P.2901-2912.

35. **Yamanishi K., Mori Y., Pellett P. E. (2013).** Human herpesviruses 6 and 7. – In Knipe D. M., Howley P. M., Cohen J. I., Griffin D. E., Lamb R. A., Martin M. A., Racaniello V. R., Roizman B. (ed). Fields virology, 6th ed., vol 2. – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. – P.2058–2079.
36. **Mori Y.** Recent topics related to human herpesvirus 6 cell tropism / Y. Mori // Cell Microbiol. – 2009. – Vol.11, №7. – P.1001-1006.
37. **Tanaka Y.** Herpesvirus 6 glycoproteins B (gB), gH, gL, and gQ are necessary and sufficient for cell-to-cell fusion / Y. Tanaka, T. Suenaga, J. Matsumoto et al. // Virol. – 2013. – Vol.87, № 19. – P.10900-10903.
38. **Secchiero P.** Human Herpesvirus 7 induces CD4(+) T-cell death by two distinct mechanisms: necrotic lysis in productively infected cells and apoptosis in uninfected or nonproductively infected cells / P. Secchiero, L. Flamand, D. Gibellini et al. // Blood. – 1997. – Vol. 90, №11. – P.4502-4512
39. **Cassiani-Ingoni R.** CD46 on glial cells can function as a receptor for viral glycoprotein-mediated cell-cell fusion / R. Cassiani-Ingoni, H. L. Greenstone D. Donati et al. // Glia. – 2005. – Vol.52, №3. – P.252-8.
40. **He J.** Infection of primary human fetal astrocytes by human herpesvirus 6 / J. He, M. McCarthy, Y. Zhou et al. // J Virol. – 1996. – Vol.70, № 2. – P.1296-1300.
41. **Klein G.** Interaction of Epstein-Barr virus (EBV) with human B-lymphocytes / G. Klein, E. Klein, E. Kashuba // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – P.67–73.
42. **Chesnokova L. S. Viral Entry / L. S. Chesnokova, R. Jiang, L. M. Hutt-Fletcher et al. // Curr Top Microbiol Immunol. – 2015. – Vol. 391. – P.221-235.**
43. **Hannan J. P.** The Structure-Function Relationships of Complement Receptor Type 2 (CR2; CD21) / J. P. Hannan // Curr Protein Pept Sci. – 2016. – Vol.17, №5. – P.463-87.
44. **Ogembo J. G.** Human complement receptor type 1/CD35 is an Epstein-Barr virus receptor / J. G. Ogembo, L. Kannan, I. Ghiran et al. // Cell Rep. – 2013. – Vol.3. – P.371–385.
45. **Gurbuz F.** Epstein-barr virus encephalitis in infancy / F. Gurbuz, B. Gurbuz, A. Çayir et al. // West Indian Med J. – 2014. – Vol.63, №2. – P.206-207.
46. **Laurence M.** Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: Updating Pender's hypothesis / M. Laurence, J. Benito-León // Mult Scler Relat Disord. – 2017. – Vol.16. – P.8-14.
47. **Ito H.** Antineuronal antibodies in acute cerebellar ataxia following Epstein-Barr virus infection / H. Ito, S. Sayama, S. Irie et al. // Neurology. – 1994. – Vol.44, №8. – P.1506-1507.
48. **Jenson H. B.** Epstein-Barr virus / H. B. Jenson // Pediatr Rev. – 2011. – Vol. 32. –P.375–383.
49. **Tsao S. W.** The role of Epstein-Barr virus in epithelial malignancies / S. W. Tsao, C. M. Tsang, K. F. To et al. // J Pathol. – 2015. – Vol. 235, №2. – P.323-33.
50. **Van Samkar A.** Acute cerebellitis in adults: a case report and review of the literature / A. Van Samkar, M. N. F. Poulsen, H. P. Bienfait et al. // BMC Res Notes. – 2017. –Vol.10, №1. – P.610.
51. **Hussain R. S.** Ataxia and Encephalitis in a Young Adult with EBV Mononucleosis: A Case Report / R. S. Hussain, N. A. Hussain // Case Rep Neurol Med. – 2013. – 516325. doi: 10.1155/2013/516325
52. **Jha H. C.** Gammaherpesvirus Infection of Human Neuronal Cells / H. C. Jha, D. Mehta, J. Lu et al. // MBio. – 2015. – Vol.6, №6. – e01844-15.
53. **Kano K.** Biopsy-proven case of Epstein-Barr virus (EBV)-associated vasculitis of the central nervous system/K. Kano, T. Katayama, S. Takeguchi et al. // Neuropathology. – 2017. – Vol.37, №3. – P.259-264.
54. **Mazur-Melewska K.** Neurologic Complications Caused by Epstein-Barr Virus in Pediatric Patients / K. Mazur-Melewska, I. Breńska, K. Jończyk-Potoczna et al. // J Child Neurol. – 2016. – Vol.31, №6. – P.700-708.
55. **Grassin M.** Bilateral facial nerve palsy associated with Epstein-Barr virus infection in a 3-year-old boy / M. Grassin, A. Rolland, N. Leboucq et al. // Arch Pediatr. – 2017. – Vol.24, №6. – P.564-567.
56. **Papageorgiou E.** Fourth cranial nerve palsy and bilateral acute retinal necrosis following human herpesvirus 6 infection of the central nervous system / E. Papageorgiou, S. Ch'ng, A. Kulkarni et al. // Ocul Immunol Inflamm. – 2014. – Vol. 22, №3. – P.228-232.

Поступила 12.11.2018

Порушення функції окоорухових (III та VI) черепних нервів, асоційовані з активною герпесвірусною інфекцією

Васильєва І. Г., Жданова В. Н., Чопик Н. Г., Макарова Т. А., Галанта О. С., Цюбко О. І.

ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України"; Київ (Україна)

Окоорухові порушення (ОРП) мають важливе клініко-соціальне значення. Існує група хворих з ОРП невстановленої етіології.

Мета роботи. Дослідження присутності ДНК вірусів герпесу в венозній крові пацієнтів з ОРП, зумовленими ураженням III, VI черепних нервів (ЧН).

Матеріал та методи. Обстежено 35 хворих з ОРП нез'ясованої етіології. Аналіз присутності ДНК герпес вірусів HSV1 / 2, CMV, EBV, HHV6, HHV7, VZV, HHV8 в крові проводили методом полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. З 35 обстежених пацієнтів з ОРП, обумовленими ураженням III та VI ЧН, у 16 (45,7%) в крові виявлений HHV7, у 5 (14,3%) знайдено EBV, у 2 (5,7%) пацієнтів – HHV6, у 1 пацієнта виявлений вірус HSV1/2 і ще у одного – CMV. У 8 (22,8%) пацієнтів знайдено по два віруси: EBV, HHV7 у 6; EBV, HHV6 у 1, HHV7, HHV6 у 1 пацієнта; у 2 (5,7%) пацієнтів діагностовані три віруси – EBV, HHV7, HHV6.

Висновок. У пацієнтів з ОРП з невстановленою етіологією рекомендується дослідження венозної крові на присутність вірусів герпесу.

Ключові слова: окоорухові порушення, герпесвіруси