



В. М. ЖДАНОВА, І. Г. ВАСИЛЬЄВА, Н. Г. ЧОПИК

ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

Діагностика герпесвірусної інфекції як складова комплексного обстеження хворих з порушеннями функції окорухових черепних нервів

Мета — дослідити наявність ДНК 8 герпесвірусів людини у венозній крові пацієнтів з окоруховими порушеннями (ОРП), спричиненими ураженням III та/або VI черепних нервів (ЧН), та вплив на перебіг хвороби етіотропно-го лікування.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати обстеження 40 хворих із порушеннями функцій III та/або VI окорухових ЧН, які зверталися в 2016—2019 рр. в Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України з приводу ОРП. Пацієнтам проведено комплексне клініко-неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію головного мозку. Нейрохірургічної патології не виявлено. Усім хворим проведено дослідження венозної крові на наявність ДНК вірусів герпесу 1 та 2 типу (HSV1/2), вірусу вітряної віспи та оперізувального лишая (VZV), вірусу Епштейна—Барр (EBV), цитомегаловірусу (CMV), вірусів герпесу 6, 7 та 8 типу (HHV6, HHV7 та HHV8 відповідно) з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати. В крові хворих з ОРП, зумовленими ураженням III та/або VI ЧН невстановленої етіології, виявлено ДНК вірусів групи герпесу: HHV7 — у 50% обстежених, EBV — у 15%, HHV6 — у 5%. В 1 пацієнта виявлено ДНК вірусу HSV1/2, ще в 1 — ДНК вірусу CMV. У 9 пацієнтів діагностовано коінфекцію двома вірусами, у 2 — трьома вірусами (EBV, HHV6, HHV7). Після проведення відповідного етіотропного лікування відзначено нормалізацію функцій ЧН та регрес ОРП, що супроводжувалося елімінацією ДНК вірусів з крові у більшості випадків.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать про необхідність, після заперечення нейрохірургічної патології у пацієнтів з порушенням функцій III та VI ЧН нез'ясованої етіології, провести дослідження венозної крові за допомогою ПЛР на наявність ДНК вірусів герпесу.

Ключові слова: окорухові порушення, черепні нерви, герпесвіруси.

Порушення функції черепних нервів (ЧН) можуть бути одним із виявів загальних захворювань організму, наприклад, при міастенії або інших аутоімунних процесах, ендокринній патології [1, 5, 20], але частіше трапляються у хворих з неврологічною та нейрохірургічною патологією. Наприклад, ізольовані порушення функції III ЧН спостерігаються при патології в басейні внутрішньої сонної артерії (ВСА), особливо при мішкоподібних аневризмах, пухлинах головного мозку (менінгіоми малого крила основної кістки), пухлинах орбіти, а також у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ):

забій мозку, переломи кісток основи черепа, субдуральна гематома; ізольовані порушення функції VI ЧН — у пацієнтів з патологією у вертеробазиллярному басейні, пухлинами мосто-мозочкового кута, аденомами гіпофізу, тяжкою ЧМТ. Поєднані порушення функції III і VI ЧН виявляють у хворих з патологією інфракліноїдного відділу ВСА (частіше — при каротидно-кавернозних сполученнях), пухлинами мозку (менінгіоми малого крила основної кістки, аденоми гіпофіза з поширенням пухлини в кавернозний синус), пухлинами орбіти, поєднаною ЧМТ і краніоорбітальною травмою (перелом кісток

© В. М. Жданова, І. Г. Васильєва, Н. Г. Чопик, 2019

орбіти, малих і великих крил основної кістки), запальними ураженнями тканин орбіти, які супроводжуються синдромом верхньої очної щілини та кавернозного синуса [7, 11, 21, 25].

За даними статистичних досліджень, в Україні 11% населення мають неврологічну патологію. Спостерігається збільшення кількості таких пацієнтів. Приріст зареєстрованих неврологічних хворих на 100 тис. населення становить 8,9%, а за останні 10 років кількість хворих зростає майже вдвічі [5]. На частку окорухових порушень (ОРП) припадає 3—5% у структурі очної патології. Важливою особливістю є переважання осіб молодого працездатного віку. Щорічно в Україні косоокість виявляють у середньому у 50 тис. дітей, а за даними різних авторів, на ОРП страждають 0,5—3,5% дітей [2].

Незважаючи на успіхи в діагностиці захворювань нервової системи, діагностика ОРП пов'язана зі значними труднощами. Впровадження в клінічну практику методів нейровізуалізації (комп'ютерної (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку) дало змогу поліпшити діагностику. Однак існує група хворих з ОРП невідомої етіології [19].

Сучасна діагностика ґрунтується на трьох засадах: клінічній картині хвороби, даних нейровізуалізації та результатах лабораторних методів. Значну увагу приділяють диференційній діагностиці вірусного (зокрема, герпесвірусного) ураження ЧН. Інфікування ЧН особливо небезпечне внаслідок здатності вірусу до ретроградного руху до тіла нейрона і, таким чином, інфікування центральної нервової системи (ЦНС) [3, 4]. Експериментальні та клініко-лабораторні дослідження виявили шлях поширення вірусів від назальної слизової оболонки по нюхових нервах у ЦНС, а також можливість реактивації латентної вірусної інфекції, локалізованої в колінчастому ганглії або гассеровому вузлі [8, 17, 23, 26]. Наприклад, при ураженні трійчастого нерва такі хронічні локальні інфекції спричиняють тригемінальні невралгії [6, 7]. Цікавими є публікації щодо альтернативних клінічних виявів реактивованої герпесвірусної інфекції, спричиненої вірусом *Varicella Zoster* (VZV). Описано випадки розвитку васкулопатії артерій, які живлять корінці краніальних нервів, котрі клінічно виявлялися множинним невритом краніальних нервів ішемічного генезу відповідно до басейну кровопостачання уражених судин [16, 22]. Наприклад, інформують про невротатії VII, VIII, IX та X ЧН, спричинені VZV, при яких ідентифіковано ДНК вірусу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [26]. Описано випадки тромбозів кавернозних синусів [18], а також інші ураження нервової системи [24].

Аналіз літератури, яка стосується проблем порушення функції ЧН, пов'язаних з наявністю вірусів в організмі, виявив, що досліджено переважно ураження трійчастого нерва та особливості порушення функції ЧН при інфікуванні вірусами простого герпесу 1 або 2 (HSV1/2) типу і VZV.

Мета роботи — дослідити наявність ДНК 8 герпесвірусів людини у венозній крові пацієнтів з окоруховими порушеннями, спричиненими ураженням III та/або VI черепних нервів, та вплив на перебіг хвороби етіотропного лікування.

Матеріали і методи

Проаналізовано результати обстеження 40 хворих, які зверталися в 2016—2019 рр. в Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України з приводу ОРП. Пацієнтам проведено комплексне клініко-неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження, а також МРТ або КТ головного мозку.

Нейрохірургічної патології у пацієнтів не виявлено.

Критерієм залучення пацієнтів у дослідження була наявність ураження III та VI ЧН і відсутність нейрохірургічної та ендокринної патології, міастенії.

Усім хворим проведено дослідження венозної крові на наявність ДНК HSV1/2, вірусу вітряної віспи та оперізувального лишая (VZV), вірусу Епштейна — Барра (EBV), цитомегаловірусу (CMV), вірусів герпесу 6, 7 та 8 типу (HHV6, HHV7 та HHV8 відповідно) за допомогою ПЛР. Екстракцію ДНК зі зразків крові здійснювали з використанням наборів для виділення ДНК («ДНК-сорб», «АмпліПрайм»), визначення наявності герпесвірусів у біологічних рідинах — з використанням наборів для проведення класичної ПЛР («Ізоген»). ПЛР проводили на ампліфікаторі «Терцік» («ДНК-технологія»), візуалізацію та аналіз продуктів ампліфікації здійснювали методом електрофорезу в 2% агарозному гелі з використанням програмного забезпечення ViTran.

Статистичний аналіз проведено із застосуванням точного тесту Фішера для визначення статистичної значущості відмінностей за частотою ознаки в групах порівняння.

Результати та обговорення

Основну групу утворено із пацієнтів з ознаками ізольованого та комбінованого порушень функції окорухового (III ЧН) та відвідного (VI ЧН) нервів. Основними скаргами були двоїння (38 (95%) хворих), а також косметичний дефект у вигляді косоокості: розбіжної (13 (32,5%) або збіжної (25 (62,5%)) та опущення верхньої повіки (7 (17,5%)). Ізольований птоз без двоїння мав місце у 2 (5%) хворих.

ОРП спостерігали у 25 (62,86%) жінок і 15 (37,14%) чоловіків. У групі було 30 пацієнтів віком від 18 до 67 років (середній вік — 35 ± 11 років), тобто особи зрілого та працездатного віку, і 10 дітей віком від 4 до 14 років (середній вік — 6 ± 4 роки).

Причиною ОРП були ізольовані або поєднані порушення функції III та VI ЧН, як однієї (35 (87,5%) хворих), так і двобічної (5 (12,5%)) локалізації.

Ізольоване часткове ураження III ЧН виявлено у 8 (20%) пацієнтів: справа — у 4, зліва — у 4. По-

вного випадіння функції не було. У 2 дітей мала місце вертикальна косоокість, зумовлена парезом верхнього прямого м'яза, в 1 — парезом нижнього прямого. В 1 пацієнта був ізольований птоз II ступеня зліва та частковий парез нижнього прямого м'яза.

Ізольовані порушення функції VI ЧН діагностовано у 27 (67,5%) хворих. Спостерігали різний ступінь ураження: від паралітичної збіжної косоокості та відсутності рухів очного яблука (17 (63%) випадків) до часткового обмеження рухів очного яблука від середньої лінії назовні. Ізольоване ураження VI ЧН праворуч виявлене у 13 пацієнтів, ліворуч — у 12, двобічну часткову невротію — в 2. У цій групі було 4 дітей, у яких спостерігали плегію зовнішнього прямого м'яза та повне випадіння функції VI ЧН.

Поєднані ураження III та VI ЧН різного ступеня виявлено у 5 (12,5%) пацієнтів (3 чоловіків, 2 жінки), причому у 3 (всі чоловіки) порушення були двобічними. У жінок часткове поєднане ураження III і VI ЧН локалізувалося справа. Дітей у цій групі не було.

При дослідженні крові на наявність вірусної ДНК у 20 (50%) хворих виявлено ДНК HHV7, у 6 (15%) — вірус EBV, у 2 (5%) — HHV6, в 1 (2,5%) — HSV1/2, ще в 1 (2,5%) — CMV. Відзначено високу частоту випадків інфікування двома (9 випадків) і трьома (2) вірусами (рис. 1).

При аналізі частоти інфікування герпесвірусами хворих із ізольованим та поєднаним ураженнями III та VI ЧН виявлено особливості (рис. 2). Так, у хворих з ізольованим ураження III ЧН у крові визначено наявність вірусу HHV7 — у 3 випадках, EBV — в 1. Інфікування двома або трьома вірусами виявлено у 4 із 8 пацієнтів цієї групи, а саме: комбінацію вірусів EBV та HHV7 — у 2, EBV і HHV6 — у 1, HHV6, HHV7 та EBV — ще в 1.

У хворих з ізольованим ураженням VI ЧН у крові виявлено вірус HHV7 — у 14 спостереженнях, HHV6 — у 2, EBV — у 4, CMV — в 1, комбінацію вірусів HHV7 і EBV — у 4, HHV6 та HHV7 — в 1, HHV7, HHV6 і EBV — ще в 1.

У разі поєднаного ураження III і VI ЧН у крові 3 хворих виявлено вірус HHV7, в 1 — EBV, в 1 — HSV1/2, в 1 — комбінацію вірусів HHV7 та EBV.

Порівняльний аналіз отриманих даних показав, що у пацієнтів з ОРП, спричиненими поєднаним ураженням III і VI ЧН, у крові частіше виявляють вірус HHV7, ніж вірус HHV6, EBV, HSV1/2 та CMV (усі $p < 0,01$).

У пацієнтів з ОРП, зумовленими ураженням III ЧН, частота виявлення HHV7 не має статистично значущих відмінностей від такої в групі з поєднаним ураженням III і VI ЧН або ізольованим ураженням VI ЧН ($p = 0,58$ та $p = 0,62$ відповідно). Не встановлено статистично значущих відмінностей за

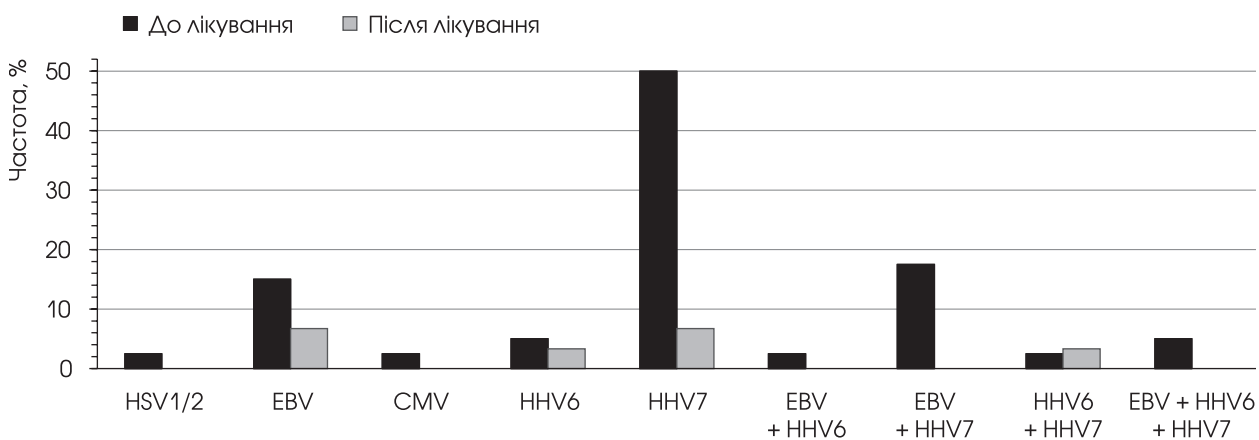


Рис. 1. Результати дослідження наявності ДНК герпесвірусів у крові пацієнтів з окоруховими порушеннями

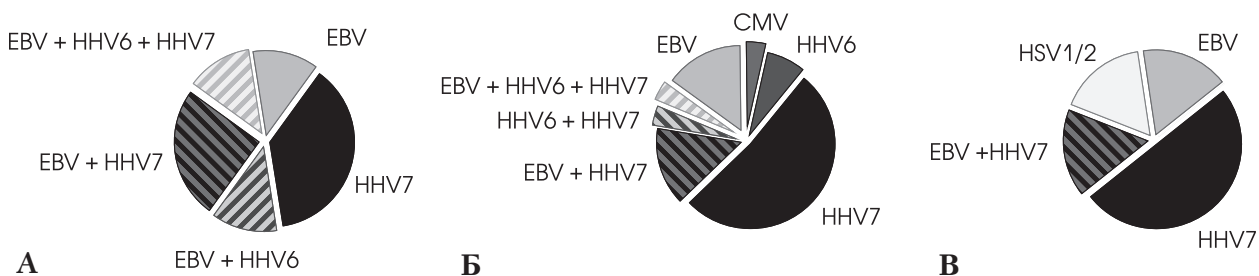


Рис. 2. Наявність ДНК герпесвірусів у крові хворих з окоруховими порушеннями, спричиненими ізольованими порушеннями III (А) і VI черепних нервів (Б) та поєднаними порушеннями III і VI черепних нервів (В)

частотою HHV6 ($p=0,22$ та $p=0,29$ відповідно) і EBV ($p=0,30$ та $p=0,36$). Частота виявлення одночасно декількох вірусів герпесу в групі з ізольованим ураженням III ЧН не мала статистично значущих відмінностей від такої в групі з поєднаним ураженням III і VI ЧН або ізольованим ураженням VI ЧН ($p=0,29$ та $p=0,14$ відповідно).

Рання діагностика основного захворювання та з'ясування етіології ураження ЧН сприяють визначенню тактики лікування хворих, дають змогу зберегти та підтримувати якість їх життя. Після етіотропного лікування в усіх пацієнтів спостерігали позитивну динаміку (рис. 3—5).



Рис. 3. Фотографії хворої С., 36 років, з ураженням правого VI черепного нерва (в крові виявлено вірус HHV7): паралітична збіжна косоокість (А); повне відновлення функції правого VI черепного нерва після курсу лікування (Б)

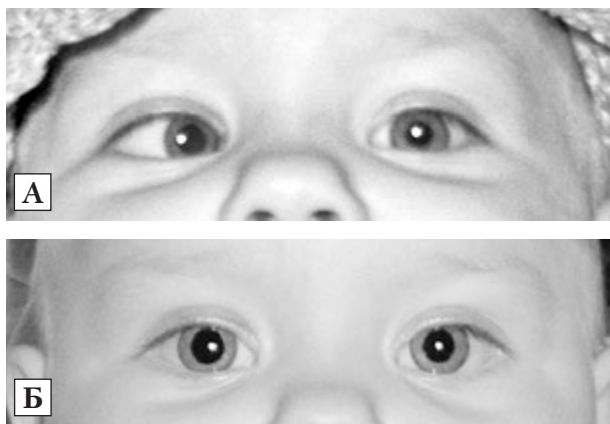


Рис. 4. Фотографії хворої М., 6 років, з ураженням правого VI черепного нерва (в крові виявлено вірус HHV7): паралітична збіжна косоокість (А), повне відновлення функції правого VI черепного нерва після курсу лікування (Б)

Повне відновлення функції ЧН відзначено у 33 (82,5 %) хворих. Повторно аналіз крові за допомогою ПЛР проведено у 28 (84,8 %) пацієнтів. ДНК вірусів герпесу не виявлено. П'ять пацієнтів з повним відновленням функції ЧН венозну кров на дослідження патогенів не здавали з певних причин.

У 7 хворих спостерігали позитивну динаміку. У 3 з них з поєднаним ураженням III і VI ЧН справа та зліва (чоловіки віком 27, 34 та 67 років) до лікування та після у крові було виявлено HHV7. У жінки віком 34 роки з поєднаним ураженням III та VI ЧН у крові було виявлено HSV1/2. Дослідження на наявність вірусів після терапії не проводили. Давність існування ОРП у цих пацієнтів становила понад 5 років.

Позитивну динаміку відновлення функцій III ЧН відзначено у дівчинки віком 4 роки з частковим ураженням III ЧН справа (парез верхнього прямого м'яза). Причиною ОРП були віруси EBV, HHV6, HHV7. Після лікування зменшилася вертикальна косоокість, збільшився обсяг рухів очного яблука догори, зменшилося двоїння. При повторному дослідженні в крові ДНК вірусу EBV не виявлено, але зафіксовано наявність ДНК вірусів HHV6 та HHV7.

У чоловіка віком 28 років та жінки віком 32 років відзначено позитивну динаміку відновлення функцій VI ЧН. У венозній крові цих пацієнтів виявлено три віруси герпесу — EBV, HHV6, HHV7. Після повторного дослідження ДНК EBV не виявлялася, але була наявна ДНК вірусів HHV6 та HHV7. Давність захворювання становила понад 5 років.

Нормалізація функцій ЧН і регрес ОРП супроводжуються елімінацією ДНК вірусів з крові.

Герпесвіруси вважають найпоширенішими серед понад сотні вірусів, здатних уражати ЦНС. Серед 8 патогенних для людини вірусів групи герпесу виділяють α - (HSV1, HSV2, VZV), β - (CMV, HHV6,

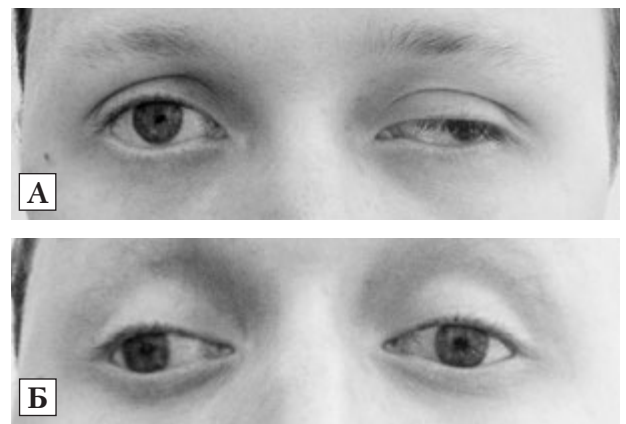


Рис. 5. Фотографії хворого Ф., 29 років, з частковим ураженням лівого III черепного нерва (в крові виявлено віруси HHV7 та EBV): частковий птоз, розбіжна косоокість, парез внутрішнього прямого м'яза, зіниці S=D (А), часткове відновлення функції лівого III черепного нерва після курсу лікування (Б)

HHV7) та γ -герпесвіруси (EBV, HHV8). Персистувати в клітинах ЦНС протягом усього життя мають здатність віруси всіх патогенних груп. Геном α -герпесвірусів може залишатися в латентному стані, при цьому патоген перебуває в цитоплазмі або ядрі заражених клітин у вигляді ДНК та експресує обмежену кількість генів, продукуючи лише білки, асоційовані з латентністю. α -Герпесвіруси ховаються від імунного нагляду в нейронах спинальних гангліїв або краніальних нервах. Латентна герпесвірусна інфекція не супроводжується репродукцією вірусу, перебіг захворювання відбувається в легкій формі або асимптоматично. Для β - та γ -герпесвірусів у несприятливих умовах характернішою є персистенція. Розрізняють 3 види латентного стану герпесвірусів: конкатемерну, епісомальну та інтегровану. У перших двох випадках ДНК вірусу міститься в цитоплазмі клітин у вигляді циркулярних (епісомальна) або лінійних молекул, поєднаних тандемним чином (конкатемерна форма). У третьому випадку ДНК вірусу вбудовується в геном інфікованої клітини. При реактивації інфекції відбувається репродукція вірусу з руйнуванням інфікованих клітин у зв'язку з цитопатичною дією патогену (літична інфекція) або цитотоксичною імунною відповіддю на зараження нейронів і глії, що може спричинити моно- або поліневрит, менінгіт, енцефаліт, мієліт. Вірус можна визначити за допомогою ПЛР ліквору в гострий період хвороби. Для α -герпесвірусів характерні літичні форми нейроінфекції у разі реактивації, проте для інших збудників типовіші репродуктивно активні, але нелітичні форми інфекції, при яких руйнування клітин здійснюється переважно не самим патогеном, а імунною відповіддю на інфіковані клітини. Це зумовлює відмінності у клінічній картині, тяжкості стану пацієнтів, прогнозі та результатах нейровізуалізаційних досліджень [10, 12—14, 27].

При імуносупресивних станах (стрес, травма, інша інфекція) герпесвіруси можуть бути причиною тяжких уражень нервової системи. Ризик їх активації існує для кожного індивідуума. Оскільки герпесвіруси мають високу тропність до ЧН, зокрема до III і VI, доцільно у хворих з ОРП не'ясованої етіології досліджувати кров на їх наявність. Позитивна динаміка та регрес ОРП при застосуванні етіотропного лікування підтверджують це положення.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — В. Ж.;

збір та обробка матеріалу, написання тексту — В. Ж., І. В., Н. Ч.; статистичне опрацювання даних — Н. Ч.

Література

1. Егоров Е. А., Ставицкая Т. В., Тутаева Е. С. Офтальмологические проявления общих заболеваний. — М.: Медицина, 2006. — 361 с.
2. Ковтун Н. М. Интерференционные картины роговицы глаза при разных состояниях глазодвигательных мышц // Укр. журн.

Отже, порушення функції групи окорухових (III, VI) ЧН — міждисциплінарна проблема, тому запорукою успішного ведення хворих є ефективна співпраця лікарів різних спеціальностей: неврологів, нейрохірургів, офтальмологів, інфекціоністів, клінічних імунологів. Важливо розуміти, що герпесвірусна нейроінфекція не є класичною інфекційною патологією. Про це свідчать, як епідеміологічні дані, так і останні відкриття механізмів патогенезу герпесвірусних інфекцій людини. Ідентифікація вірусів, знання їх впливу на нервову систему з урахуванням сучасного патоморфозу клінічної картини захворювання не лише сприятимуть розвитку фундаментальних досліджень у цьому напрямі, а і допоможуть практичним лікарям (дитячим і дорослим неврологам) у діагностиці та лікуванні ОРП, спричинених різними видами герпесвірусів.

Розвиток сучасних технологій, можливо, дасть змогу незабаром виявити раніше невідомі віруси або інші патогени. Дослідження в цьому напрямі тривають.

На сучасному етапі після заперечення нейрохірургічної патології у пацієнтів з порушенням функції III і VI ЧН нез'ясованої етіології слід провести обстеження венозної крові методом ПЛР на наявність ДНК герпесвірусів.

Висновки

Отримані результати свідчать, що в крові хворих з окоруховими порушеннями, спричиненими ураженням III та VI черепних нервів невстановленої етіології, виявляють ДНК вірусів герпетичної групи: HHV7 — у 50 % обстежених, EBV — у 15 %, HHV6 — у 5 %. В 1 пацієнта виявлено ДНК вірусу HSV1/2, ще в 1 — ДНК вірусу CMV. У 9 пацієнтів діагностовано коінфекцію двома вірусами, у 2 — трьома вірусами (EBV, HHV6, HHV7).

Після проведення відповідного медикаментозного етіотропного лікування відзначено нормалізацію функцій черепних нервів та регрес окорухових порушень, що супроводжувалося елімінацією ДНК вірусів з крові у більшості випадків.

Результати проведених досліджень свідчать про необхідність після заперечення нейрохірургічної патології у пацієнтів з порушенням функції III та VI черепних нервів нез'ясованої етіології провести дослідження венозної крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на наявність ДНК вірусів.

медицини, біології та спорту. — 2017. — № 6(8). — С. 81—86. DOI: 10.26693/jmbs02.06.081.

3. Мальцев Д. В., Євтушенко С. К., Горбенко В. Ю., Бондарчук О. Л. Клініка, діагностика й лікування VZV-васкулопатій церебральних артерій // Міжнар. неврол. журн. — 2018. — № 3(97). — С. 99—116. DOI: 10.22141/2224-0713.3.97.2018.133684.

4. Мальцев Д. В. Герпесвірусні нейроінфекції людини [монографія]. — К.: Центр учбової літератури, 2015. — 468 с.
5. Міщенко Т. С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // *НейроNews: психоневрологія та нейропсихіатрія*. — 2008. — № 3(8).
6. Никитин К. А., Алексеева Д. А., Паникаровская М. М. Поражение тройничного нерва при герпетической инфекции в оториноларингологии // *Вестн. оториноларингол.* — 2016. — № 81(4). — С. 19—21. doi: 10.17116/otorino201681419-2.
7. Педаченко Е. Г., Шпак И. П., Гук А. П., Пилипенко М. Н. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи: Учеб. — метод. пособ. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Віпол, 2009. — 216 с.
8. Стоянов О. М., Васьнянов Р. С., Муратова Т. М. та ін. Патологічні механізми герпес-асоційованого ураження периферичної нервової системи // *Одеський мед. журнал*. — 2016. — № 2(154). — С. 65—71.
9. Федірко В. О. Діагностика та хірургічне лікування хворих з нейроваскулярно-компресійними синдромами черепних нервів: Автореф. дис....-ра мед. наук: 14.01.05 / Ін-т нейрохірургії імені А. П. Ромоданова АМН України. — К., 2010. — 36 с.
10. Цымбалюк В. И., Васильева И. Г. Вирусы центральной нервной системы человека — инвазия, трансмиссия, латентность: обзор литературы // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2017. — № 3. — С. 5—13. DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.112091>.
11. Balami J. S., Chen R. L., Buchan A. M. Stroke syndromes and clinical management // *QJM*. — 2013. — Vol. 106. — P. 607—615. DOI:10.1093/qjmed/hct057.
12. Barón J., Herrero-Velázquez S., Ruiz-Piñero M. et al. Encephalitis due to the Epstein-Barr virus: a description of a clinical case and review of the literature // *Rev. Neurol.* — 2013. — Vol. 57(10). — P. 451—454. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.5710.2013188>.
13. Bloom D. C., Giordani N. V., Kwiatkowski D. L. Epigenetic regulation of latent HSV-1 gene expression // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Gene Regulatory Mechanisms*. — 2010. — Vol. 1799(3—4). — P. 246—256.
14. Bradshaw M. J., Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management // *Neurotherapeutics*. — 2016. — Vol. 13(3). — P. 493—508.
15. Danchaivijitr C., Kennard C. Diplopia and eye movement disorders // *J. Neurosurg. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 75. — P. 24—31.
16. Gilden D., Nagel M. A., Cohrs R. J., Mahalingam R. The varicella neurological manifestations of varicella zoster virus infection // *Curr. Neurology Neurosciece Rep.* — 2013. — Vol. 13(9). — P. 374.
17. Harberts E., Yao K., Wohler J. E. Human herpesvirus 6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2011. — Vol. 108(33). — P. 13734—13739.
18. Imam S. F., Lodhi O. U. H., Fatima Z. et al. A unique case of acute cerebral venous sinus thrombosis secondary to primary Varicella Zoster virus infection // *Cureus*. — 2017. — Vol. 9(9). — e1693.
19. 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. — Vol. 128. — P. 94—96.
20. Kusahara T., Nakajima M., Imamura A. Ocular myasthenia gravis associated with euthyroid ophthalmopathy. *Muscle and Nerve* // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 2003. — Vol. 28, N6. — P. 764—766. DOI:10.1002/mus.10471.
21. Leigh R. J., Zee D. S. *The Neurology of eye movements*. — New York; Oxford: Oxford University Press, 2006. — P. 27—61.
22. Nagel M. A., Gilden D. Developments in Varicella Zoster virus vasculopathy // *Curr. Neurol. Neurosci Rep.* — 2016. — Vol. 16(2). — P. 12.
23. Papageorgiou E., Ch'ng S., Kulkarni A., Anwar S., Empeklidis T. Fourth cranial nerve palsy and bilateral acute retinal necrosis following human herpesvirus 6 infection of the central nervous system // *Ocul. Immunol. Inflamm.* — 2014. — Vol. 22(3). — P. 228—232. doi: 10.3109/09273948.2013.856533.
24. Steiner I., Benninger F. Update on herpes virus infections of the nervous system // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2013. — Vol. 13(12). — P. 414. doi: 10.1007/s11910-013-0414-8.
25. Strupp M., Kremmyda O., Adamczyk C. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus // *J. Neurol.* — 2014. — Vol. 261. — P. 542—558. doi: 10.1007/s00415-014-7385-9.
26. Tecellioglu M., Kamisli S., Erbay M. et al. A rare presentation of cranial polyneuropathy without rash caused by Varicella Zoster virus // *Med. Arch.* — 2017. — Vol. 71(4). — P. 293—295.
27. White D. W., Beard R. S., Barton E. S. Immune modulation during latent herpesvirus infection // *Immunological Reviews*. — 2012. — Vol. 245(1). — P. 189—208.

В. Н. ЖДАНОВА, И. Г. ВАСИЛЬЕВА, Н. Г. ЧОПИК

ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

Диагностика герпесвирусной инфекции как составляющая комплексного обследования больных с нарушениями функции глазодвигательных черепных нервов

Цель — исследовать наличие ДНК 8 герпесвирусов человека в венозной крови пациентов с глазодвигательными нарушениями (ГДН), вызванными поражением III и/или VI черепных нервов (ЧН), и влияние на течение болезни этиотропного лечения.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования 40 больных с нарушениями функций III и/или VI глазодвигательных ЧН, которые обращались в 2016—2019 гг. в Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины по поводу ГДН. Пациентам проведено комплексное клинично-неврологическое и нейроофтальмологическое обследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Нейрохирургической патологии не выявлено. Всем больным проведено исследование венозной крови на наличие ДНК вирусов герпеса 1 и 2 типа (HSV1/2), вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая (VZV), вируса Эпштейна—Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV), вирусов герпеса 6, 7 и 8 типа (HHV6, HHV7 и HHV8 соответственно) с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. В крови больных с ГДН, обусловленными поражением III и/или VI ЧН неустановленной этиологии, обнаружена ДНК вирусов группы герпеса: HHV7 — у 50% обследованных, EBV — у 15%, HHV6 — у 5%. У 1 пациента выявлена ДНК вируса HSV1/2, еще у 1 — ДНК вируса CMV. У 9 пациентов диагностирована коинфекция двумя вирусами, у 2 — тремя вирусами (EBV, HHV6, HHV7). После проведения соответствующего этиотропного лечения отмечена нормализация функций ЧН и регресс ГДН, что сопровождалось элиминацией ДНК вирусов из крови в большинстве случаев.

Выводы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости после отрицания нейрохирургической патологии у пациентов с нарушением функции III и VI ЧН невыясненной этиологии провести исследование венозной крови с помощью ПЦР на наличие ДНК вирусов герпеса.

Ключевые слова: глазодвигательные нарушения, черепные нервы, герпесвирусы.

Diagnosis of herpes infection as the part of a comprehensive examination of patients with the oculomotor cranial nerves disorders

Objective — to study the presence of 8 human herpesvirus DNA in the venous blood of patients with oculomotor disorders (OMD) caused by dysfunction of III and/or VI cranial nerves (CN), and the effect of etiotropic treatment to the course of the disease.

Methods and subjects. The work was performed on the analysis of the results of the examination of 40 patients with impaired functions of the III and/or VI CN who were administered to Romodanov Neurosurgery Institute in the period of 2016—2019. Patients underwent a comprehensive clinical, neurological and neuro-ophthalmological examination, MRI or CT scan of the brain. The neurosurgical pathology was not revealed. All patients underwent the venous blood tests for HSV1/2 DNA, varicella, VZV, EBV, CMV, HHV 6.7.8. The presence of DNA of viruses of the herpes group in the blood of patients was determined using the method of polymerase chain reaction (PCR).

Results. In the blood of patients with oculomotor disorders due to lesions of III and/or VI CN of unknown etiology, DNA of herpetic viruses was found: HHV7 — in 50% of those examined, EBV — in 15%, HHV6 — 5%. HSV1/2 DNA detected in 1 patient, and CMV DNA was detected in 1 patient. In 22.5% of patients (9), co-infection with two viruses was detected; in 2 patients, DNA of three viruses was detected — EBV, HHV6, HHV7. Normalization of the functions of the CN and regression of the OMD was observed, which was accompanied by the elimination of the DNA of viruses from the blood in most of the studied cases after carrying out the corresponding etiotropic treatment.

Conclusions. Research results indicate the need to perform a venous blood test using PCR for DNA herpesvirus after the exclusion of neurosurgical pathology in patients with dysfunction III and/or VI cranial nerves of an inexplicable etiology.

Key words: oculomotor disorders, cranial nerves, herpes viruses.