



УДК 616.5-022

О. М. Стоянов, Р. С. Вастьянов, Т. М. Муратова,
О. Р. Пулик¹, В. В. Артьоменко

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГЕРПЕСВІРУС-АСОЦІЙОВАНОГО УРАЖЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

¹ Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

УДК 616.5-022

О. М. Стоянов, Р. С. Вастьянов, Т. М. Муратова, О. Р. Пулик¹, В. В. Артеменко
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕРПЕСВИРУС-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРА-
ЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

¹ Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина

В обзоре литературы представлен критический анализ результатов клинических исследований, посвященных влиянию вируса герпеса на развитие поражений нервной системы с акцентом на патофизиологические механизмы патологии центральной, периферической и вегетативной нервной системы. Известны 8 разновидностей вируса герпеса, но лишь 6 из них, описанные авторами, вирулентны и вызывают повреждение нервной системы. Конкретизируются пути проникновения вируса в организм человека и возможности их диссеминации. Приводятся конкретные примеры неврологической симптоматики, индуцируемой вирусом герпеса. Выясняются герпесвирус-индуцируемые патофизиологические механизмы поражения нервной системы. Авторы пришли к выводу, что болевой синдром — один из ведущих клинических симптомов герпесвирусной инфекции, которая индуцирует процесс асептического воспаления в организме с последующим формированием патологической дезинтеграции нервной и иммунной систем.

Ключевые слова: вирус герпеса, нервная система, поражение, боль, патологическая нейроиммунная дезинтеграция.

UDC 616.5-022

О. М. Stoyanov, R. S. Vastyanov, T. M. Muratova, A. R. Pulyk¹, V. V. Artyomenko
PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM HERPES
VIRUS-ASSOCIATED LESION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

¹ The Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

The literature review presented a critical analysis of clinical studies devoted to herpesvirus influence on the neural system lesions development focusing on the pathophysiological mechanisms of the central, peripheral and autonomic nervous system pathology. There are 8 types of the herpes virus but only 6 described herein can cause neural system damage. The ways of the virus penetration inside the body and their possible dissemination are specified. The exact specific herpesvirus-induced neurological symptoms are given. Pathophysiological mechanisms of herpesvirus induced neural system lesions were established by authors. The authors conclude that pain is one of the major clinical symptoms of herpes infection that induces aseptic inflammation in the organism followed by the formation of pathological dysintegration of neural and immune systems.

Key words: herpes virus, neural system, lesion, pain, pathologic neuroimmune dysintegration.

Антропогенна і соціальна ситуація, шкідливі чинники промислових виробництв спричиняють дезадаптацію, порушення імунорегуляції, розви-

ток імунodefіцитних станів, появу нових хвороб. Ці обставини багато в чому пов'язані з вірусними інфекціями, а серед них збільшується частка гер-

песвірусного зараження. Зважаючи на це, **метою** огляду даних сучасної наукової літератури є узагальнення існуючих уявлень щодо механізмів



розвитку уражень периферичної нервової системи (ПНС) під впливом герпесвірусів (ГВ).

Герпесвіруси — це ДНК-геномні внутрішньоклітинні паразити, що викликають одну з найбільш поширених інфекцій людини. Захворюваність на ГВ посідає друге місце серед усіх вірусних інфекцій. За останні 100 років зареєстровано понад 200 типів ГВ, із них близько 100 людських, у т. ч. 8 патогенних, що викликають тяжкі захворювання [1].

Серед 90 % заражених у популяції (серопозитивні реакції на наявний один або кілька типів ГВ) у 20 % випадків розвиваються тяжкі хронічні рецидивні ураження різних систем і органів, і в першу чергу, нервової системи, що призводить до інвалідності або смерті [2]. Такому розвитку подій сприяє характерна для ГВ реактивація з латентного стану на тлі перерахованих вище чинників, а також можливі ятрогенії, агресивне лікування різних захворювань, променева терапія, органне донорство, зниження імунорезистентності з віком і збільшення частки людей похилого віку в популяції, а також коморбідність ГВ-асоційованого захворювання у хворих з імунною патологією, онкологічними захворюваннями, ВІЛ-інфекцією [3–5].

Крім можливої реактивації, важливою особливістю масштабного поширення ГВ є здатність «вислизати» з-під імунного нагляду, а також низька імуногенність. Генералізації ГВ-інфекції сприяють подальший рецидив і хронізація процесу на тлі відсутності імунної відповіді та щодо нормальних вірусспецифічних реакцій [6].

Для ГВ характерні:

— *нейровірулентність* — здатність викликати захворювання нервової системи. При

ураженні нейронів відсутній контакт з клітинами імунної системи, які функціонують тільки в судинному руслі;

— *убіквітарність інфекції* з повсюдним поширенням серед людей і тварин;

— *пантропізм* практично до всіх органів і систем. За таких умов особливо виражена нейротропність;

— *персистування* з потенційною можливістю розмножуватися (реплікуватися) в інфікованих клітинах, і в першу чергу в нейронах;

— *латенція* — довічне неактивне збереження вірусу в зміненій імунохімічній та структурній формі в нервових гангліях. Її потрібно відрізняти від хронічної інфекції та не слід плутати з клінічною латенцією під час інкубаційного періоду.

Непрямий вплив ГВ проявляється порушенням толерантності до автоантигенів (так званої антигенної мімікрії) при комбінації ГВ з антигенами хазяїна, що призводить до знищення антитілами власних тканин (патогенез низької демієлінізуючих процесів ПНС, ЦНС, розсіяного склерозу, полінейропатій, церебрального атеросклерозу). Продукція автоантитіл при активації В-лімфоцитів викликає розвиток багатьох аутоімунних захворювань. Пригнічення вірусом Т-супресорної ланки клітинного імунітету призводить до вірус-спричиненої імуносупресії з пригніченням вродженого імунітету.

Перші шість типів вірусу герпесу людини (ВГЛ) є особливо «тропними» до нервової системи з ураженням її різних структур і відділів.

Вірус герпесу людини 1 типу не перешкоджає зараженню іншими ГВ. Викликає ураження ЦНС і ПНС, інших систем і органів [1].

Вірус герпесу людини 2 типу (генітальний) уражає переважно репродуктивну сферу. Викликає неонатальні ушкодження, гострі демієлінізуючі нейропатії [2].

Вірус герпесу людини 4 типу — вірус Епштейна — Барр, що є однією з причин інфекційного мононуклеозу, ураження лімфатичної системи, ЦНС, ПНС, вегетативної нервової системи (ВНС), у т. ч. гіпоталамічного синдрому та лімфому ЦНС.

Вірус герпесу людини 5 типу — цитомегаловірус. Провокує розвиток демієлінізуючих захворювань, аутоімунних механізмів атеросклерозу, мононуклеозу.

Вірус герпесу людини 6 типу (6 А) — залучений до патогенезу розсіяного склерозу, синдрому хронічної втоми [7].

Вірус герпесу людини 7 типу є причиною міалгічного мієліту.

Окремо вирізняють ВГЛ 3 типу — *Varicella zoster virus*, який є етіологічним чинником двох клінічних форм захворювання — первинної інфекції (вітряна віспа), а при реактивації персистентної інфекції — оперізувальний герпес (ОГ). Захворюваність на ОГ становить щороку в середньому 2,2–3,4 випадка на 1000 населення. З віком цей показник збільшується і у пацієнтів після 65 років сягає 10,2 на 1000 населення [7]. Саме цей вірус вважається ймовірною причиною різноманітних уражень нервової системи, гострих і хронічних демієлінізуючих процесів ЦНС, ПНС та ВНС, а також «посідає» третє місце за частотою розвитку нейропатичного болю [8]. У латентному стані вірус локалізується в гангліях анімальної та вегетативної нервових систем [9].



1. Шляхи проникнення і розповсюдження герпесвірусу

Проникнення ГВ усередину організму людини відбувається різними шляхами.

Ольфакторний шлях може бути прямим — крізь ґратчасту пластинку до оболонки мозку, а також шляхом зараження периферичних і ендоневральних клітин ольфакторних волокон (паренхіматозних клітин периферичних шляхів).

Аксональне розповсюдження ГВ здійснюється повільним аксональним транспортом зі швидкістю 1–5 мм на добу. Аналогічні швидкості зареєстровані в дендритах. При цьому діаметр волокон не має певного значення. Деякі ВГ первинно можуть накопичуватися в лімфатичній тканині та слизових оболонках з подальшим аксональним транспортуванням. Розповсюдження нейротропних вірусів у організмі може мати ретро- або антероградний характер і відбуватиметься по аферентних та еферентних волокнах. Крім цього, ГВ можуть використовувати більш ефективний швидкий аксональний транспорт, який має відносно постійну швидкість — 410 мм на добу [10; 11].

По ендоневральних шляхах — між периневрієм і навколишньою сполучною тканиною. Рідина, яка знаходиться усередині (подібно спинномозковій), у відповідь на інвазію ВГ створює умови для розвитку внутрішньостовбурової гіпертензії з розвитком больового синдрому. В ендоневральних клітинах підшкірних нервів ВГ виявляється через добу після зараження [12; 13].

Можливе розповсюдження ГВ шляхом розмноження в *мієліновій оболонці*, а саме в яд-

рах шванівських клітин. У деяких випадках у них виявляються окремі включення (за типом тілець Бабеша — Негрі) [12; 13].

Вірус герпесу може проникати до *слизових оболонок*. При повітряно-крапельному зараженні він нагромаджується у слизовому шарі дихальних шляхів і розповсюджується по лімфатичних судинах у периферичні лімфовузли з можливістю вірусемії.

За умов первинного *крізь-дермального* проникнення вірус у подальшому розповсюджується в організмі лімфатичними шляхами, а потім нагромаджується в міжхребцевих вузлах і задніх корінцях спинного мозку.

Гематогенний шлях розповсюдження ГВ можливий унаслідок вираженого еритропізму, а також нагромадження в лейкоцитах і взаємодії з тромбоцитами.

Трансплацентарний (гематогенний) шлях зараження зумовлює проникнення ВГ до плода.

Інтранатальний шлях інфікування — зараження плода під час пологів шляхом аспірації або заковтування вмісту пологових шляхів матері.

Указані вище варіанти розповсюдження ГВ практично всіма відомими шляхами передачі дозволили Європейському регіональному бюро ВОЗ включити герпесвірусні інфекції в групу захворювань, які визначають майбутнє інфекційної патології XXI ст. [14–17].

Виражений больовий синдром та соматогенії з розвитком патологічної нейрон-імунної дезінтеграції є характерною особливістю клінічних проявів рецидивної ГВ інфекції. Залучення всіх рівнів організації ВНС до патогенезу ВГ-індукованих уражень нервової

системи спричиняють розлади функціонування внутрішніх органів [18], що є додатковим кроком до розвитку синдрому поліорганної недостатності.

2. Патофізіологічні механізми ушкодження нервової системи при оперізуючому герпесі

При патоморфологічному дослідженні в уражених ОГ гангліях виявляються крововиливи, набряк і множинні периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати з розповсюдженням запалення сенсорними провідниками на оболонки мозку в ділянці входу заднього корінця в спинний мозок [19; 20].

Запалення ендоневрія проявляється набуханням судин, інтра- і периваскулярних просторів, «спучуванням» волокон з подальшою сегментарною демієлінізацією, ураженням нейронів і глії, що порушує міжнейрональні зв'язки. Нейротоксична дія ГВ проявляється зниженням активності метаболічних процесів (гліколізу, окисного фосфорилування, ферментативної активності циклу Кребса), синтезу клітинної ДНК. Прискорюються процеси апоптозу, формується хронічний запальний процес [21; 22].

Патогенез герпесвірус-індукованого ураження нервової системи є ланцюговим процесом, кожний елемент якого має окремий термін, залежний від ступеня інвазивності вірусу, реактивності організму, ступеня вираженості патологічної дисфункції внутрішніх органів тощо.

При реактивації вірусу розвивається гостра запальна реакція з проявами гострої герпетичної невралгії, до перебігу якої залучені аллогени, які масово вивільнюються при цьому, а також виражена сенситизація рецепторів [23; 24]. Сенситизація нейронів, у свою



чергу, спричиняє деаферентаційний біль за участі спинно-таламичного та таламокортикального шляхів [7; 25–28]. Асоційоване з ОГ ушкодження нервових волокон може призводити до виникнення спонтанної ектопічної активності в місці ураження аксонів або в інших ділянках нервових провідників [29].

Ураження товстих мієлінованих волокон призводить до стимуляції безлічі тонких слабомієлінованих провідників і порушення модуляції сигналу відповідно до теорії «зворотного контролю» [30]. За таких умов системи розпізнавання больових і температурних стимулів стають чутливими до незначних механічних подразників, викликаючи виражений біль — алодинію [7; 31].

Ушкодження центральних відділів соматосенсорної системи порушує рівновагу між ноцицептивною і антиноцицептивною регуляцією з розвитком центральної сенситизації та вираженого нейропатичного болю [32–34]. При цьому больовий поріг знижується внаслідок подальшого вивільнення алгогенів, розвивається дезадаптація щодо стресу, який виникає, зменшується вивільнення опіоїдних пептидів тощо. Все це сприяє порушенню контрольних регуляторних механізмів і мінімалізує можливість адекватної відповіді на біль сегментарного і надсегментарного рівнів з урахуванням гуморальної ланки, до якої залучені моноамін-, ГАМК-ергічні та опіоїдні механізми. Слід враховувати, що при цьому зміна надсегментарної обробки і контролю патологічної аферентації, крім центрального посилення болю, підключає емоційно-когнітивну оцінку подразнення з розвитком «соматоформних розладів».

Перебіг патологічного процесу сприяє поступовій активації антисистемних механізмів [35]. Так, характерні для ОГ свербіж і больова аферентація вмикають механізми антиноцицептивної системи з вивільненням серотоніну, який додатково підсилює відчуття свербіння і знижує поріг його сприйняття, створюючи «хибне коло». Отже, порушується вся послідовність фізіологічних ноцицептивних процесів, а саме *трансдукції* — перетворення подразнення в нервовий імпульс, *трансмисії* — подальшої передачі інформації по нервових провідниках, *модуляції* больових реакцій, *перцепції* як фінального процесу створення суб'єктивного відчуття, що сприймається як біль.

Можливі розлади руху при розвитку больового відчуття мають корінцевий характер: ураження задніх корінців супроводжується патологічними проявами з боку відповідних передніх корінців. Синаптичні контакти, які утворюються за патологічних умов, активізують мотонейрони, при цьому не виключається безпосередній вплив на них медіаторів запалення з реалізацією сенсомоторних рефлексів. Залучення до процесу нейронів бічних рогів спинного мозку, які безпосередньо впливають на мотонейрони, формує порушення програми цілеспрямованих рухів тощо.

Слід окремо виділити постзостерну невралгію, яка розвивається при морфологічному ушкодженні сенсорних нейронів. У патогенезі цього процесу виокремлюють стимуляцію постгерпетичної деполяризації з активацією NMDA-рецепторів. Руйнування при цьому фізіологічної блокади Mg^{2+} -каналів призводить до припливу Ca^{2+} до нейронів з розвитком

первинної та вторинної гіпералгезії та алодинії. За таких умов частіше виявляють механічну динамічну алодинію, холодову і теплову гіпералгезію [36].

3. Ушкодження вегетативної системи

Герпесвірус-індуковані ураження центральної та периферичної нервових систем при прогресуванні захворювання переходять і на ВНС, патологія якої проявляється вірусними вегетативними гангліоневритами, у т. ч. вегетативних утворень у структурі черепних нервів.

При залученні до патологічного процесу *зірчастого вузла* розвивається псевдостенокардичний синдром, при якому зазвичай ушкоджуються кілька симпатичних гангліїв, міжгангліонарні та комісуральні волокна. При цьому додатково до кардіалгій та інших больових синдромів реєструються порушення чутливості, вазомоторні й секреторні розлади у відповідних сегментарних шкірних ділянках, включаючи відповідні проєкції руки. Характерними є також трофічні зміни. Алгічні феномени не мають чіткої локалізації — вони відчуються в дермі, глибоких тканинах з парестезіями, сенестопатіями з вираженим емоційним супроводом.

При ушкодженні *верхньо-шийного вузла* прозопалгії не відповідають корінцевому та сегментарному типам порушення чутливості. Залучення до патологічного процесу шийних вегетативних вузлів виявляється синдромами Бернара — Горнера (С. Bernard, J. F. Horner, триада симптомів — міоз, птоз та енофтальм), Пурфюрю Пті (Francois Pourfur du Petit, поєднання однобічного мідріазу, екзофтальму зі звужен-



ням судин хоріоїдеї та сітківки ока), Ейді (J. W. Adie, однобічний мідріаз), Аргайла Робертсона (D. Argyll Robertson, відсутність або зниження прямої і співдружньої реакції зіниць на світло зі збереженням її на конвергенцію і акомодацию), гіппус зіниці (напади ритмічних звужень і розширень зіниці, що тривають кілька секунд), анізопсія. У клінічних станах хворих спостерігається розвиток різних іррадіюючих вегеталгій аж до геміалгій.

Герпесвірус-індуковані ураження *Гассерового* (тригемінального) *вузла* відбуваються з переважним ушкодженням першої, рідше другої та третьої гілок трійчастого нерва і вираженими вегеталгіями.

При ураженнях ГВ *крилопіднебінного вузла* розвивається один із найчастіших синдромів Сладера при ГВ гангліонітах (гангліоніт крилопіднебінного вузла) з характерною локалізацією вегеталгій та іррадіацією в потилицю, шию, однойменну половину тіла внаслідок великої кількості зв'язків з черепними нервами, шийними гангліями симпатичного стовбура, периваскулярними сплетеннями тощо.

За умов герпетичного ураження *колінчастого вузла* розвивається синдром Рамсея Ханта (Ramsay Hunt) у вигляді пароксизмальних вегеталгій у привушній і нижньощелепній ділянках з широкою іррадіацією, а також герпетичні висипання в зовнішньому слуховому проході. При цьому до патологічного процесу залучені V, VII та VIII черепні нерви, які цілком детермінують вираженість клінічних проявів [37].

Задній шийний симпатичний синдром (шийна мігрень) — напади переважно одностороннього вегетативного болю в ділянці потилиці, шиї з широ-

кою іррадіацією. Можливе запаморочення, слухові та зорові розлади, шум у вухах, елементи синдрому Горнера, вегетативно-трофічні зміни.

При герпетичному ураженні *носовійково* (циліарного) *вузла* розвивається синдром Чарліна з пароксизмальними алгіями в ділянці зіниці, відповідної половини носа, слезотечею, ринореєю і герпетичними висипаннями в ділянці ураження.

Нижньошийна і верхньогрудна локалізація герпетичного ураження клінічно проявляється синдромом Стейнброекера (комплексний регіонарний больовий синдром), який супроводжується явищами каузалгії, чутливими (гіпестезія, гіперпатія, алодинія), вегетативними (набряк, синюшність або почервоніння шкіри, порушення потовиділення) та трофічними змінами шкіри, її дериватів, остеопорозом верхньої кінцівки [38]. Виділяють розповсюджений (Стейнброекера), рідше проксимальний шийно-плечовий варіанти, а також дистальний (Зудека — Турнера) синдроми.

Груднопоперекова локалізація ГВ ураження — за таких умов клінічна картина імітує таку з низкою захворювань внутрішніх органів (панкреатит, холецистит, ниркова коліка, апендицит). Можливе ураження *сонячного сплетення* з розвитком клінічної картини *соллярного синдрому*. Поперекова локалізація ураження оперізувальним та генітальним герпесом проявляється тазовими гангліонітами, гангліоневритами в поєднанні з клінікою сальпінгофоритів, ендометритів, циститів та іншої патології органів малого таза [39].

Трапляється герпетична *радикуломієлопатія* — ураження спинномозкових нервів та їх корінців. Найчастіше уражаються

корінці поперекового і крижового відділів, рідше — шийні та грудні [40; 41]. Нерідко до патологічного процесу залучаються центральні вегетативні утворення з розвитком гіпоталамічного синдрому.

Таким чином, ГВ-інфекція залучає до опосередкування патологічного процесу всі рівні організації нервової системи, з клінічним результатом у вигляді всіх відомих типів болю або їх комбінації. Розвиток асептичного запального процесу із бурхливим вивільненням цитокінів і факторів росту, патологічна дезінтеграція нервової та імунної системи, дисбаланс системно-антисистемних регуляторних механізмів, формування синаптичних порушень разом із нейромедіаторними розладами — все це складові ланки патофізіологічних механізмів герпетичного ураження нервової системи. Вважаємо провідним аспектом ВГ-індукованого ураження нервової системи залучення до патологічного процесу її вегетативної системи, що, на нашу думку, є провідним патогенетичним механізмом у численних клінічних проявах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Murray P. R. Medical Microbiology / P. R. Murray, K. S. Rosenthal, M. A. Pfaller. — 5th ed. — Philadelphia, PA : Elsevier Mosby, 2005. — P. 357–361.
2. Казмирчук В. Е. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев // Український медичний часопис. — 2012. — № 5 (91). — С. 94–106.
3. НЗВ-инфекция: лечение и профилактика постгерпетической невралгии / Ю. К. Скрипкин, Е. В. Матушевская, Б. И. Негматов, А. А. Литвин // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2009. — № 1. — С. 16–20.
4. Скрипкин Ю. К. Профилактика развития постгерпетической неврал-



- гии у больных опоясывающим герпесом / Ю. К. Скрипкин, Е. В. Матушевская, Б. И. Негматов // Вестник последипломного медицинского образования. – 2009. – Т. 20, № 1. – С. 71–73.
5. *Malkin J. E.* Herpes simplex virus: Who should be tested? / J. E. Malkin // *Herpes*. – 2002. – Vol. 9, N 2. – P. 31.
6. *Brauer F.* Oscillations in a patchy environment disease model / F. Brauer, P. van den Driessche, L. Wang // *Math. Biosci.* – 2008. – Vol. 215, N 1. – P. 1–10.
7. *Міхеєв О. Г.* Оперізувальний герпес та постгерпетична невралгія: мета лікування та раціональна фармакотерапія / О. Г. Міхеєв // *Ліки України*. – 2014. – № 2. – С. 55–59.
8. *Волкова Л. И.* Постгерпетическая невралгия: клиника, лечение, профилактика / Л. И. Волкова // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2007. – № 2. – С. 76–79.
9. *Филатова Е. Г.* Опоясывающий герпес и герпес-ассоциированная боль / Е. Г. Филатова // *Лечащий врач*. – 2011. – № 5. – С. 24–27.
10. *Современная терапия герпес-вирусных инфекций* / В. А. Исаков, С. А. Сельков, Л. К. Мошетьова, Г. М. Чернакова. – СПб. ; М. : ООО «Тактик-Студио», 2004. – 167 с.
11. *Дьяченко П. А.* Как вирусу простого герпеса удастся пожизненно персистировать в организме хозяина? / П. А. Дьяченко, А. Г. Дьяченко // *Вісник СумДУ. Серія Медицина*. – 2011. – № 1. – С. 8–12.
12. *Wright E. J.* Pathogenesis and diagnosis of viral infections of the nervous system / E. J. Wright, B. J. Brew, S. L. Wesselingh // *Neurol. Clin.* – 2008. – Vol. 26, N 3. – P. 617–633.
13. *Стоянов А. Н.* Патофизиологические механизмы боли. Нейровегетативные особенности / А. Н. Стоянов. – К., 2015. – 72 с.
14. *Маркелова Е. В.* Современные представления о процессах латенции и реактивации вирусов герпеса 1 типа / Е. В. Маркелова, А. В. Сайбель, А. С. Красницкая // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 12, Ч. 2. – С. 418–425.
15. *Викулов Г. Х.* Герпетические инфекции у человека: настоящее и будущее / Г. Х. Викулов, А. Е. Шульженко, Т. В. Тутушкина // *Трудный пациент*. – 2003. – № 1 (4). – С. 6–15.
16. *Исаков В. А.* Герпесвирусные инфекции человека / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 670 с.
17. *Актуальные проблемы герпес-вирусных инфекций* / Д. К. Львов, И. Ф. Баринский, М. М. Гараев, Л. М. Алимбарова. – М., 2004. – 121 с.
18. *Обухова О. О.* Патогенетические особенности воспаления и методы его коррекции при ремиссии и обострении хронической герпетической инфекции : дис ... д-ра мед. наук / О. О. Обухова. – Новосибирск, 2009. – 319 с.
19. *Игонина И. А.* Комплексное лечение герпетических поражений нервной системы / И. А. Игонина, О. В. Колоколов, А. Л. Бакулев // *РМЖ*. – 2013, № 30. – С. 11–16.
20. *Сучасна діагностика і лікування в неврології і психіатрії* / за ред. Т. С. Міщенко, В. С. Підкоритова. – К : Доктор-Медіа, 2008. – 624 с.
21. *Цинзерлинг В. А.* Простой герпес (этиология, диагностика, клинико-анатомические проявления) / В. А. Цинзерлинг. – Л : ЛПМИ, 1998. – С. 15–32.
22. *Лебедюк М. Н.* Герпетическое поражение нервной системы / М. Н. Лебедюк, М. Э. Запольский, Ю. И. Горанский // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2011. – № 2 (41). – С. 92–97.
23. *Varicella* oster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavior reflex sensitizaion that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs / E. M. Garry, A. Delaney, H. A. Anderson [et al.] // *Pain*. – 2005. – Vol. 118. – P. 97–111.
24. *Oaklander A. L.* The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles / A. L. Oaklander // *Pain*. – 2001. – Vol. 92. – P. 139–145.
25. *Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster* / B. F Yung, R. W. Johnson, D. R. Griffin, R. H. Dworkin // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 1545–1551.
26. *Jonson R. W.* Zoster-associated pain: what is know, who is at risk and how can it be managed? / R. W. Jonson // *Herpes*. – 2001. – Vol. 14, Suppl. 2. – P. 31–34.
27. *Tal M.* Extra territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodonia in the territory of an uninjured nerve / M. Tal, G. J. Bennett // *Pain*. – 1994. – Vol. 57. – P. 375–382.
28. *Oaklander A. L.* The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles / A. L. Oaklander // *Pain*. – 2001. – Vol. 92. – P. 139–145.
29. *Баринов А. Н.* Нейропатическая боль при поражении структур периферической нервной системы: возможности патогенетической терапии / А. Н. Баринов // *Здоровье Украины*. – 2011. – № 2. – С. 41–42.
30. *Баринов А. Н.* Невропатическая боль: клинические рекомендации и алгоритмы / А. Н. Баринов // *Врач*. – 2012. – № 9. – С. 17–23.
31. *Landerholm A. H.* Mechanisms of dynamic mechanical allodynia and dysesthesia in patients with peripheral and central neuropathic pain / A. H. Landerholm, P. T. Hansson // *Eur. J. Pain*. – 2011. – Vol. 15, N 5. – P. 498–503.
32. *Cutaneous innervation density in allodynic from of postherpetic neuralgia* / M. C. Rowbotham, G. Yosipovitch, M. K. Connoly [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 1996. – N 3. – P. 205–214.
33. *Rowbotham M. C.* The relationship of pan, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia / M. C. Rowbotham, H. L. Fields // *Brain*. – 1996. – Vol. 119, N 2. – P. 347–354.
34. *Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina 11 of dorsal horn after peripheral nerve injury* / J. Scholz, D. C. Broom, D. H. Youn [et al.] // *J Neurosci*. 2005. – Vol. 25, N 32. – P. 7317–7323.
35. *Крыжановский Г. Н.* Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляционной патологии нервной системы / Г. Н. Крыжановский // *Дизрегуляционная патология нервной системы* / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 19–192.
36. *Матюшко М. Г.* Особливості клінічного перебігу оперізувального герпесу та після герпетичної невралгії у хворих різного віку / М. Г. Матюшко // *Український неврологічний журнал*. – 2011. – № 1. – С. 56–60.
37. *Thakur R.* Chronic pain perspectives: Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: an evidence-based approach / R. Thakur, A. G. Philip // *J. Fam. Pract.* – 2012. – Vol. 61, Suppl. 9. – P. 9–15.
38. *Максимова М. Ю.* Невралгия (невропатия), обусловленная опоясывающим герпесом / М. Ю. Максимова, Н. А. Синева, Н. П. Водопьянов // *Терапевтический архив*. – 2014. – № 11. – С. 93–99.



39. Сорокин Ю. Н. Герпетическое поражение периферической нервной системы. Лекция (первое сообщение) Общее представление и клинические проявления // Международный неврологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 148–154.

40. Мавров Г. И. Эпидемиология герпетической инфекции и герпес-ассоциированных заболеваний / Г. И. Мавров, М. Э. Запольский // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2013. – № 2 (49). – С. 17–22.

41. Мавров Г. И. Влияние вирусов герпеса на развитие патологии нервной системы. Обзор литературы и собственные наблюдения / Г. И. Мавров, М. Э. Запольский // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 5 (49). – С. 78–84.

REFERENCES

1. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. (eds.) Medical Microbiology. 5th ed. Philadelphia, PA, Elsevier Mosby, 2005: 357-361.

2. Kazimirchuk V.Ye., Maltsev D.V. Recommendations as for treatment of herpes viral infections. *Ukr. Med. Chasopys* 2012; 5 (91): 94-106

3. Skripkin Yu.K., Matushevskaya Ye.V., Negmatov B.I., Litvin A.A. HZV-infection: treatment and prophylaxis of postherpetic neuralgia. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii, meditsinskoj kosmetologii* 2009; 1: 16-20.

4. Skripkin Yu.K., Matushevskaya Ye.V., Negmatov B.I. Prophylaxis of development of postherpetic neuralgia in patients suffering from zoster. *Postgraduate Med. Education Bull* 2009; 20 (1): 71-73.

5. Malkin J.E. Herpes simplex virus: Who should be tested? *Herpes* 2002; 9 (2): 31.

6. Brauer F., van den Driessche F., Wang L. Oscillations in a patchy environment disease model. *Math. Biosci.* 2008; 215 (1): 1-10.

7. Mikheyev O.G. Zoster and postherpetic neuralgia: purpose of treatment and rational drug therapy. *Liky Ukrainy* 2014; 2: 55-59.

8. Volkova L.I. Post-herpetic neuralgia: clinical course, treatment, prevention. *J. Neurol. Psychiatr.* 2007; 2: 76-79.

9. Filatova Ye.G. Zoster and zoster-associated pain. *Lechashchiy vrach* 2011; 5: 24-27.

10. Isakov V.A., Selkov S.A., Moshetova L.K., Chernakova G.M. *Sovremennaya terapiya herpesvirusnykh infektsiy* [Modern therapy of herpes-virus infections] St. Pts, Moscow, OOO "Taktik-studio", 2004, 167 p.

11. D'yachenko P.A. D'yachenko A.G. How can herpes virus persist in the host's organism during the life period? *Visnyk SumGU. Seriya Meditsyna* 2011; 1: 8-12.

12. Wright E.J., Brew B.J., Weseligh S.L. Pathogenesis and diagnosis of viral infections of the nervous system. *Neurol. Clin.* 2008; 26, N 3: 617-633.

13. Stoyanov A.N. *Patofiziologicheskie mekhanizmy boli. Neyrovegetativnyie osobennosti* [The pathophysiological mechanisms of pain. neurovegetative features]. Kiev, 2015. 72 p.

14. Markelova Ye.V., Saybel A.V., Krasnitskaya A.S. Modern views about latency and reactivation of 1st type herpes virus. *Fund. Issledovaniya* 2012; 12, P. 2: 418-425.

15. Vikulov G.Kh., Shulzhenko A.Ye., Tutushkina T.V. Herpes viral infection of human: present and future. *Trudnyy patsient* 2003; 1 (4): 6-15.

16. Isakov V.A., Arkhipova Ye.I., Isakov D.V. *Herpesvirusnyie infektsii cheloveka* [Human herpesvirus infections]. SPb, Spets.Lit., 2013. 670 p.

17. Lvov D.K., Barinsky I.F., Garaev M.M., Alimbarova L.M. *Aktualnyie problemy herpesvirusnykh infektsiy* [Actual Problems of Herpesvirus Infections] Moscow, 2004, 121 p.

18. Obukhova O.O. *Patogeneticheskie osobennosti vospaleniya i metody ego korrektsii pri remissii i obostrenii khronicheskoy gerpeticheskoy infektsii* [Pathogenic peculiarities of inflammation and correction methods in remission and exacerbation of chronic herpes infection]. MD Thesis. Novosibirsk, 2009, 319 p.

19. Igonina I.A., Kolokolov O.V., Bakulev A.L. Comprehensive treatment of herpetic lesions of the nervous system. *RMZh.* 2013; 30: 11-16.

20. Mishchenko T.S., Pidkorytova V.S. *Suchasna diagnostika i likuvannya v nevrologiyi i psikhiiatriyi* [Current diagnosis and treatment in psychiatry and neurology]. Kiev: «Doctor-Media», 2008, 624 p.

21. Tsinzerling V. A. *Prostoy herpes (etiologiya, diagnostika, kliniko-anatomicheskie proyavleniya)* [Herpes simplex (etiology, diagnosis, clinical and

anatomical manifestations)] Leningrad, LPMI, 1998: 15-32.

22. Lebedyuk M.N., Zapolsky M.E., Goransky Yu.I. Herpetic damage of the nervous system. *Ukr. zhurnal. dermatol., venerol., kosmetologii* 2011; 2 (41): 92-97.

23. Garry E.M., Delaney A., Anderson H.A. et al. *Varicella oster virus* induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavior reflex sensitization that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs. *Pain* 2005; 118: 97-111.

24. Oaklander A.L. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain* 2001; 92: 139-145.

25. Yung B.F., Johnson R.W., Griffin D.R., Dworkin R.H. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-1551.

26. Jonson R.W. Zoster-associated pain: what is know, who is at risk and how can it be managed? *Herpes* 2001; 14, Suppl. 2: 31-34.

27. Tal M., Bennett G.J. Extra territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodonia in the territory of an uninjured nerve. *Pain* 1994; 57: 375-382.

28. Oaklander A.L. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain* 2001; 92: 139-145.

29. Barinov A.N. Neuropathic pain with damage of structures of peripheral neural system: possibilities of pathogenetic therapy. *Zdorovye Ukrainy* 2011; 2: 41-42.

30. Barinov A.N. Neuropathic pain: clinic recommendations and algorithms. *Vrach* 2012; 9: 17-23.

31. Landerholm A.H., Hansson P.T. Mechanisms of dynamic mechanical allodynia and dysesthesia in patients with peripheral and central neuropathic pain. *Eur. J. Pain* 2011; 15 (5): 498-503.

32. Rowbotham M.C., Yosipovitch G., Connolly M.K. et al. Cutaneous innervation density in allodynic from of postherpetic neuralgia. *Neurobiol. Dis.* 1996; 3: 205-214.

33. Rowbotham M.C., Fields H.L. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain* 1996; 119 (2): 347-354.

34. Scholz J., Broom D.C., Youn D.H. et al. Blocking caspase activity



prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina 11 of dorsal horn after peripheral nerve injury. *J. Neurosci.* 2005; 25 (32): 7317-7323.

35. Kryzhanovsky G.N.; Gusev Ye.I., Kryzhanovsky G.N. (eds.) *Fundamentalnyie mehanizmy i obshchie zakonomernosti dizregulyatsionnoy patologii nervnoy sistemy. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy* [Neural System Dysregulative Pathology]. Moscow, OOO "Med. Inform. Agentstvo, 2009, p. 19-192.

36. Matyushko M.G. Peculiarities of clinical course of zoster and after her-

petic neuralgia in patients of different age. *Ukr. Nevrol. Zhurnal* 2011; 1: 56-60.

37. Thakur R., Philip A.G. Chronic pain perspectives: Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: an evidence-based approach. *J. Fam. Pract* 2012; 61, Suppl. 9: 9-15.

38. Maksimova M.Yu., Sineva N.A., Vodopyanov N.P. Neuralgia (neuropathy) caused by zoster. *Terap. Arkhiv* 2014; 11: 93-99.

39. Sorokin Yu.N. Herpetic injury of peripheral nervous system. Lecture (the first report). General notion and clinical signs. *Mezhdunar. neurolog. zhurnal* 2015; 1: 148-154.

40. Mavrov G.I., Zapolsky M.E. Epidemiology of herpetic infection and herpes-associated diseases. *Ukr. zhur. dermatol., venerol., kosmetol.* 2013; 2 (49): 17-22.

41. Mavrov G. I., Zapolsky M.E. Influence of herpes viruses on development of nervous system pathology. Review of the literature data and own observations. *Mezhdunar. neurolog. zhurnal.* 2013; 5 (49): 78-84.

Надійшла 18.02.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Чабан

