

Международный научно-практический журнал

# НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

Восточная  
Европа

www.recipe.by

2016, том 6, № 1

## Беларусь

**Журнал зарегистрирован**  
в Министерстве информации  
Республики Беларусь  
Регистрационное свидетельство № 459

### Учредитель:

УП «Профессиональные издания»,  
ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### Адрес редакции:

220012, Минск, ул. Чернышевского, 10а, оф. 805  
Тел.: (017) 385 65 08, (017) 280 88 09  
e-mail: neuro@recipe.by

**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Малышева Е.В.  
**Руководитель службы рекламы  
и маркетинга** Коваль М.А.  
**Технический редактор** Мурашко А.В.

## Украина

**Журнал зарегистрирован**  
в Государственной регистрационной  
службе Украины  
Регистрационное свидетельство КВ № 18185-6985Р

### Учредитель:

УП «Профессиональные издания»

### Представительство в Украине:

ООО «Издательский дом  
«Профессиональные издания»

**Директор** Ильина В.А.

### Контакты:

Тел.: +38 (067) 363 65 05, (095) 091 24 50  
e-mail: profidom@ukr.net

## Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)  
индивидуальный индекс 01234  
ведомственный индекс 012342

в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан)  
индекс 01234

В Украине подписка оформляется через офис  
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания».

В электронных каталогах «Газеты и журналы»  
на сайтах агентств:

ООО «Северо-Западное Агентство "Прессинформ"»  
(Российская Федерация)  
ООО «Информнаука» (Российская Федерация)  
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация)  
ГП «Пресса» (Украина)  
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова)  
АО «Летувос паштас» (Литва)  
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия)  
Фирма «INDEX» (Болгария)  
Kubon&Sagner (Германия)

индекс 01234

Электронная версия журнала доступна  
в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,  
в базе данных East View, в электронной  
библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь  
в редакцию в Минске  
и представительство издательства в Киеве  
по тел.: +38 (067) 360 93 80

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.  
Цена свободная.

Подписано в печать 29.02.2016 г.  
Тираж в Беларуси 1000 экз.  
Тираж в Украине 1500 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

**Отпечатано** в типографии

© «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного  
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2016

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2016

**Применение лекарственных средств**

Бенфотиамин: возможности терапии при диабетической и алкогольной полинейропатиях  
*Товажняянская Е.Л.* ..... 8

Лечение нимодипином пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения ишемического типа при артериальной гипертензии  
*Абельская И.С., Лихачев С.А., Чечик Н.М.* ..... 21

**Оригинальные исследования**

Вегетативная регуляция у пациентов с хронической ишемией мозга  
*Демченко А.В., Ромалийская О.В.* ..... 29

Прогностическое значение определения уровня нейронспецифической энolahзы у пациентов после перенесенного ишемического инсульта  
*Герасимчук В.Р.* ..... 39

Акустические стволовые вызванные потенциалы при болезни Паркинсона  
*Аленикова О.А., Свинковская Т.В., Лихачев С.А.* ..... 46

Субклинические постуральные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона  
*Лихачев С.А., Марьенко И.П., Бунык А.Г.* ..... 55

Исследование вестибулярных вызванных миогенных потенциалов в диагностике постуральных нарушений при болезни Паркинсона  
*Лихачев С.А., Аленикова О.А.* ..... 63

Результаты лечения пациентов с нейроэпиталиальными глиальными опухолями головного мозга  
*Короткевич Е.А., Сидорович Р.Р., Ашууров Р.Г.* ..... 73

Факторы риска возникновения и особенности клинического течения синдрома Гийена – Барре в Республике Таджикистан  
*Рахмонов Р.А., Косимова Д.У.* ..... 84

Нейровизуализационные варианты синдрома гиперактивности преддверноулиткового нерва: анализ собственных наблюдений  
*Марьенко И.П., Лихачев С.А., Антоненко А.И., Науменко Д.В.* ..... 90

Ультразвуковая диагностика травматической невропатии  
*Черненко Н.И., Кушнеров А.И., Лихачев С.А., Капацевич С.В.* ..... 97

Особенности неврологических проявлений острого изолированного инфаркта мозжечка и их значение в диагностике перекрестного мозжечково-полушарного диализа  
*Мяловицкая Е.А., Тренет А.С.* ..... 107

**Обзоры и лекции**

Поражения нервной системы, вызванные варицелла зостер вирусом: современное состояние проблемы  
*Соловей Н.В., Разницына О.Т., Щерба В.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А., Утепбергенова Г.А.* ..... 115

Краткие клинические и нейрофизиологические характеристики болезни Паркинсона  
*Лихачев С.А., Савицкий И.С.* ..... 130

**Нейрогалерея**

Синдром фиксированного спинного мозга (тетеринг-синдром)  
*Лихачев С.А., Талабаев М.В., Забродец Г.В., Антоненко А.И., Фурса С.Е., Линник О.В.* ..... 143

**Для авторов** ..... 144



Соловей Н.В.<sup>1</sup>, Разницына О.Т.<sup>1</sup>, Щерба В.В.<sup>2</sup>, Данилов Д.Е.<sup>1</sup>, Карпов И.А.<sup>1</sup>, Утепбергенова Г.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, Шымкент, Казахстан

Solovey N.<sup>1</sup>, Raznitsyna O.<sup>1</sup>, Sherba V.<sup>2</sup>, Danilov D.<sup>1</sup>, Karpov I.<sup>1</sup>, Utepbergenova G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> City Clinic of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Hoja Akhmet Yasawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, Kazakhstan

## Поражения нервной системы, вызванные варицелла зостер вирусом: современное состояние проблемы

CNS diseases caused by varicella zoster virus: state of the art

---

### Резюме

В статье рассмотрены современные сведения о спектре инфекционных поражений нервной системы, вызываемых вирусом варицелла зостер. Охарактеризованы подходы к диагностике и терапии данных поражений. Приведен собственный опыт авторов в диагностике и ведении пациентов с поражениями нервной системы, вызванными варицелла зостер вирусом.

**Ключевые слова:** инфекция ЦНС, менингит, энцефалит, varicella zoster virus, опоясывающий лишай, ветряная оспа.

---

### Abstract

The current data about the spectrum of infectious diseases of the nervous system caused by the varicella zoster virus are described. Approaches to diagnosis and treatment of these conditions are characterized. An author's own experience in the diagnosis and management of patients with CNS complications caused by the varicella zoster virus is present.

**Keywords:** infection of the central nervous system, meningitis, encephalitis, varicella zoster virus, herpes zoster, chickenpox.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Вирус варицелла зостер (далее – ВЗВ) является нейротропным двуспиральным ДНК-овым альфа-герпесвирусом, патогенным исключительно для человека. Первичное инфицирование данным возбудителем приводит к развитию ветряной оспы, после эпизода которой вирус в латентном состоянии пожизненно персистирует в спинномозговых ганглиях, ганглиях черепно-мозговых нервов и ганглиях

автономной нервной системы. При снижении ВЗВ-специфического клеточного иммунитета у пожилых лиц и пациентов с иммунодепрессивными состояниями (на фоне приема цитостатиков, глюкокортикостероидов, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, симптомной ВИЧ-инфекции и т.д.) вирус варицелла зостер реактивируется, что клинически может проявляться опоясывающим лишаем (*herpes zoster*) с характерной локализованной в пределах 1–3 кожных дерматомов везикулезной сыпью на эритематозном основании, сопровождающейся нейропатической болью. Согласно эпидемиологическим данным, ВЗВ инфицировано более 95% популяции людей, при этом практически 50% инфицированных лиц разовьют хотя бы один клинически явный эпизод реактивации данного возбудителя до 85 лет [1, 2]. В ряде случаев эпизод реактивации ВЗВ может приводить к разнообразным неврологическим осложнениям, включающим постгерпетическую невралгию, менингит, менингоэнцефалит, синдром Рамсея Ханта, церебеллит, миелит, а также ВЗВ-васкулопатию [1]. Некоторые из данных проявлений ВЗВ-поражения нервной системы характеризуются высокой заболеваемостью и летальностью, несмотря на назначение адекватной противовирусной терапии [3, 4]. У части пациентов с поражениями ЦНС варицелла зостерной этиологии в отдаленном периоде могут развиваться длительные нейрокогнитивные нарушения, включающие проблемы с памятью, концентрацией внимания, скоростью реакции и способностью к обучению [5].

Этиологию большинства поражений нервной системы, вызванных ВЗВ, легко предположить клинико-анамнестически на основании предшествующего эпизода типичной экзантемы. В то же время диагностика и выбор адекватной этиотропной терапии значительно затруднен при развитии неврологических осложнений, вызываемых ВЗВ, в отсутствие типичной сыпи. Широкое внедрение ПЦР для определения ДНК ВЗВ в цереброспинальной жидкости в рутинную клиническую практику привело к возможности уточнения роли данного возбудителя при целом ряде неврологических поражений. В настоящее время ВЗВ является одним из наиболее частых вирусов, вызывающих инфекции ЦНС, включая энцефалит [3, 4, 6].

В данной публикации представлен обзор современных сведений о разнообразных поражениях нервной системы, вызванных вирусом варицелла зостер, на основании анализа литературы и результатов клинических наблюдений авторов.

**ВЗВ-менингит.** ВЗВ является причиной 4,4–11,0% всех предполагаемых вирусных менингитов, диагностируемых методом ПЦР ЦСЖ, и вторым наиболее частым этиологическим агентом после энтеровирусов [7, 8]. Менингиты, вызванные ВЗВ, чаще отмечаются у лиц молодого возраста, в то время как у лиц более старших возрастных групп чаще развиваются ВЗВ-энцефалиты [4, 7–9]. У взрослых пациентов эпизоду ВЗВ-менингита чаще всего предшествует опоясывающий лишай, в то время как у детей данное состояние может быть связано с ветряной оспой или реактивацией ВЗВ, в том числе на фоне вакцинации [10]. Прогноз большинства ВЗВ-менингитов полностью благоприятный, хотя длительных последующих наблюдений за пациентами этой группы недостаточно. В целом у взрослых пациентов отмечается благоприятный исход, ино-



гда с незначительными легкими неврологическими последствиями [4, 5], у детей каких-либо неврологических последствий в отдаленном периоде не отмечалось [11, 12].

**ВЗВ-энцефалит.** Согласно результатам последних крупных эпидемиологических исследований ВЗВ является второй наиболее распространенной инфекционной причиной энцефалитов, уступая лишь вирусу простого герпеса 1-го типа, во всех возрастных группах [6, 7, 13]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ВЗВ-энцефалита являются нарушение психического статуса и очаговая неврологическая симптоматика, очень редко – наличие судорожного синдрома [3, 6, 14, 15]. В случае лечения летальность при данном состоянии колеблется от 9 до 20% [3, 4, 6, 13]. У выживших пациентов может сохраняться стойкий резидуальный неврологический дефицит, вплоть до выраженного [3, 5, 14, 16]. Два недавних крупных исследования с длительным последующим наблюдением за пациентами, перенесшими энцефалит различной этиологии, во Франции (n=176) и Великобритании (n=203) продемонстрировали схожие исходы для пациентов с ВПГ-1 и ВЗВ-энцефалитами (для оценки использовалась шкала исходов Глазго) [6, 14]. При дальнейшем наблюдении за пациентами, перенесшими энцефалит, во Франции в течение последующих 3 лет у 15 индивидуумов с ВЗВ-энцефалитом и 43 пациентов с ВПГ-1 энцефалитом отмечены худшие исходы по сравнению с пациентами, перенесшими энцефалиты, этиологически не уточненные или вызванные другими возбудителями [14]. Нейропсихологический дефицит в 3 исследованиях у 9 из 14 пациентов классифицирован как субкортикальный с замедлением когнитивных процессов, нарушением памяти и исполнительских функций, эмоциональными и поведенческими расстройствами [5, 14, 16]. В то же время в другом исследовании, включавшем 8 пациентов с ВЗВ-энцефалитом, неврологические резидуальные последствия были маловыраженными [17].

У детей ВЗВ идентифицирован как лидирующая причина энцефалитов [9, 18]. Общая частота связанного с данным возбудителем энцефалита оценивается в 0,2 случая на 100 тыс. детей, средний возраст во время развития заболевания – 5,4–6,4 года [19–21]. В двух более крупных исследованиях неблагоприятных исходов заболевания не отмечалось [19, 21], в то время как в одном из последних исследований в Канаде 3 из 17 детей с ВЗВ-энцефалитом и неизвестным иммунным статусом погибли, а резидуальные последствия через 1 год у выживших отмечались в 23% случаев [11].

**ВЗВ-церебеллит.** Данное состояние, определяемое на сегодняшний день как острая мозжечковая атаксия, является одним из первых неврологических поражений ЦНС, которое было ассоциировано с ветряной оспой. Частота острой мозжечковой атаксии составляет 1 случай на 4000 детей с ВЗВ-инфекцией [22], средний возраст пациентов – 3,0–5,5 года [19, 20, 23]. Характерно острое начало заболевания, обычно в первую неделю от момента появления ветряночной сыпи, с развитием симптомов мозжечковой атаксии (ходьба с широко расставленными ногами, нарушение координации движений, неустойчивость в позе Ромберга, нистагм, дизартрия, тошнота, рвота, головная боль). В редких случаях симптомы мозжечковой атаксии при ветряной оспе могут предшествовать периоду высыпаний [24, 25]. У большинства пациентов дан-

ное поражение ЦНС, вызванное ВЗВ, заканчивается полным выздоровлением без резидуальных последствий [11, 12].

**ВЗВ-миелопатия.** Выделяют несколько форм миелопатии, ассоциированной с вирусом варицелла зостер, но различных по патогенезу: постинфекционная иммуноопосредованная миелопатия, миелопатия, связанная с непосредственным поражением ВЗВ спинного мозга, миелопатия вследствие ВЗВ-васкулопатии.

Постинфекционная ВЗВ-ассоциированная миелопатия проявляется самоограничивающимся монофазным спастическим парапарезом с или без сенсорных нарушений и нарушений тазовых органов и обычно разрешается у иммунокомпетентных пациентов в течение нескольких дней или недель после перенесенного эпизода ветряной оспы или опоясывающего лишая.

Миелопатия, непосредственно обусловленная ВЗВ, чаще начинается подостро, имеет прогрессирующее течение и может даже приводить к неблагоприятному исходу, особенно у пациентов с синдромом приобретенного иммунного дефицита и лиц, получающих иммуномодулирующую терапию [26, 27]. На МРТ спинного мозга выявляются продольные увеличивающиеся в размерах гиперинтенсивные участки патологического МР-сигнала. Диагноз подтверждается наличием ДНК ВЗВ или анти-ВЗВ IgG в ЦСЖ. Патоморфологический и вирусологический анализ спинного мозга у погибших пациентов с миелопатией, непосредственно обусловленной ВЗВ, выявил явную инвазию ВЗВ в паренхиму спинного мозга и, в части случаев, распространение вируса на прилежащие нервные корешки [28]. Ранняя диагностика и агрессивная терапия внутривенным ацикловиром может быть полезна, особенно у пациентов с иммуносупрессией [29]. В редких случаях, несмотря на проводимую терапию, возможно рецидивирующее течение ВЗВ-обусловленной миелопатии, в том числе у иммунокомпетентных пациентов [30].

Вирус варицелла зостер может вызывать инфаркт спинного мозга как следствие ВЗВ-обусловленной васкулопатии, что подтверждается диффузно-взвешенными режимами МРТ и результатами ПЦР, обнаруживающей ДНК возбудителя в ЦСЖ [31].

**ВЗВ-васкулопатия.** Данное состояние обусловлено прямым инфицированием вирусом варицелла зостер артерий головного мозга, приводящим к их патологическому ремоделированию и возможному развитию ишемического или геморрагического инсульта [32]. Крупное ретроспективное исследование в Великобритании, включавшее более 106 тыс. пациентов с опоясывающим лишаем и более 213 тыс. пациентов контрольной группы показало, что риск цереброваскулярных событий и инфаркта миокарда был статистически значимо выше во всех возрастных группах, перенесших опоясывающий лишай [33]. При этом в 1,5–2,0 раза более высоким он был у пациентов младше 40 лет по сравнению с более возрастными лицами, что, вероятно, связано с лучшей оценкой потенциальных факторов риска неблагоприятных сосудистых событий в старшей возрастной группе и более частыми своевременными терапевтическими вмешательствами.

ВЗВ-васкулопатия должна предполагаться у пациентов с перенесенными в ближайшем анамнезе опоясывающим лишаем или ветряной оспой и клиникой транзиторных ишемических атак, инсульта, с длитель-



ными головными болями или нарушением ментального статуса, а также у иммунокомпрометированных пациентов с васкулопатией неясного генеза. Важно, что отсутствие сыпи не позволяет исключать возможность ВЗВ-васкулопатии, так как одна треть пациентов с данным вирусологически подтвержденным поражением сосудов головного мозга не имеет предшествующего эпизода экзантемы [34].

Типичные проявления ВЗВ-васкулопатии включают лимфоцитарный плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и МРТ-признаки геморрагических или ишемических поражений головного мозга, в особенности на границе серого и белого вещества. Анализ 30 пациентов с вирусологически подтвержденной ВЗВ-васкулопатией выявил наличие сыпи у 63%, плеоцитоза ЦСЖ – у 67%, нейровизуализационных отклонений – у 97% пациентов [34]. Ангиография обнаруживала патологические изменения у 70% лиц, при этом поражения крупных и мелких артерий отмечались у 50%, только мелких артерий – у 37%, только крупных артерий – у 13% индивидуумов. В 30% случаев ЦСЖ содержала ДНК ВЗВ, в то время как интратекральные анти-ВЗВ IgG и снижение соотношения сывороточных анти-ВЗВ IgG к интратекральным анти-ВЗВ IgG обнаруживались у 93% пациентов. Таким образом, определение анти-ВЗВ IgG в ЦСЖ (интратекально) является наиболее чувствительным методом диагностики ВЗВ-васкулопатии; ДНК ВЗВ может быть обнаружена методом ПЦР в раннюю стадию заболевания, однако быстро исчезает впоследствии спустя короткий промежуток времени и чаще всего отсутствует в ЦСЖ в случае затяжного течения ВЗВ-васкулопатии [35].

У детей ВЗВ является наиболее частой причиной ишемического инсульта [36]. Несмотря на то, что риск данного осложнения в целом мал (1 случай на 15 тыс. эпизодов ветряной оспы у детей), он возрастает практически в 4 раза по сравнению с группой контроля в первые 6 мес. после эпизода перенесенной ветряной оспы [37, 38].

Своевременный диагноз ВЗВ-васкулопатии, являющейся потенциально излечиваемой причиной острых нарушений мозгового кровообращения, в клинической практике часто не ставится, так как 1/3 пациентов не имеет предшествующего эпизода типичной зостерной сыпи, 1/3 пациентов не имеет патологических отклонений в составе ЦСЖ, ПЦР ЦСЖ на ДНК ВЗВ в большинстве случаев отрицательна и среднее время от эпизода опоясывающего лишая до появления первых неврологических проявлений ВЗВ-васкулопатии составляет 4,2 мес. Соответственно, ранняя диагностика данной патологии требует от врача крайней осторожности, соответствующего сбора анамнеза и анализа клинической картины, особенно у лиц пожилого возраста и пациентов с иммунодепрессивными состояниями.

В настоящее время появляется все больше убедительных сообщений о потенциальной роли ВЗВ в поражении височных артерий, имитирующих клиническую картину гигантоклеточного височного артериита, данный вопрос находится в процессе интенсивного изучения [39, 40].

**Паралич черепных нервов, включая синдром Рамсея Ханта.** ВЗВ может вызывать паралич большинства черепных нервов. Тройничный нерв наиболее часто поражается при опоясывающем лишае. Клиническая симптоматика при этом определяется тем, какие из трех



Поражение лицевого и предверно-улиткового нервов одновременно сопровождается также головокружением, снижением слуха, звоном в ушах и нистагмом.

ветвей данного нерва вовлечены в патологический процесс. Синдром Рамсея Ханта характеризуется периферическим параличом лицевого нерва, сопровождаемого появлением везикулезной сыпи на коже ушной раковины и в наружном слуховом проходе. Иногда синдром Рамсея Ханта может быть ассоциирован с ганглионитом, а также сопровождаться появлением плейоцитоза ЦСЖ, указывая на вовлечение в процесс ЦНС [4, 41, 42].

У взрослых пациентов с синдромом Рамсея Ханта риск резидуальных последствий данного состояния вплоть до развития контрактур лицевой мускулатуры зависит от исходной степени выраженности паралича лицевого нерва, терапии и времени от момента появления первых признаков заболевания до инициации лечения [43–45].

У детей синдром Рамсея Ханта как проявление ВЗВ-инфекции встречается крайне редко, при этом отдаленные неблагоприятные последствия данного поражения не описаны [11, 19, 21, 46].

**Zoster sine herpette.** Данное осложнение ВЗВ проявляется корешковой болью при отсутствии сыпи и первоначально было описано у пациентов с опоясывающим лишаем, которые имели корешковые боли в дерматомах, не пораженных герпетической сыпью [47]. Два первых лабораторно подтвержденных случая zoster sine herpette верифицированы путем ПЦР-детекции ДНК ВЗВ в ЦСЖ [48]. У некоторых пациентов с данным состоянием может не определяться ДНК ВЗВ в ЦСЖ, однако выявляются интратекальные анти-ВЗВ IgG и сниженное соотношение анти-ВЗВ IgG в сыворотке к анти-ВЗВ IgG в ЦСЖ, что подтверждает преимущественно интратекальное происхождение антител [49]. Убедительные доказательства, что персистирующая корешковая боль без сыпи может быть вызвана хроническим активным ВЗВ-ганглионитом, опубликованы несколькими авторами. В частности, в двух исследованиях с помощью патоморфологических и вирусологических методов доказан активный ВЗВ-ганглионит в удаленных ганглиях тройничного нерва у пациентов, страдающих тригеминальной невралгией в течение нескольких месяцев [50, 51].

**Постгерпетическая невралгия.** Данное состояние определяется как сохраняющаяся в течение более 3 мес. боль в проекции одного или нескольких дерматомов после перенесенного эпизода опоясывающего лишая. Наиболее существенным прогностическим фактором развития постгерпетической невралгии является возраст. Так, среди лиц младше 50 лет, постгерпетическая невралгия регистрируется в 18% случаев, у лиц 80 лет – в 33% случаев [52]. В целом более 80% всех эпизодов постгерпетической невралгии диагностируется у лиц старше 50 лет. Согласно результатам систематического обзора, другими факторами риска развития постгерпетической невралгии, помимо более старшего возраста, являются мужской пол, курение, травматическое повреждение кожи в месте высыпаний, отсутствие адекватной противовирусной терапии опоясывающего лишая (включая нарушения, допускаемые пациентами при ее приеме), значительная распространенность сыпи в начале заболевания, более выраженный болевой синдром во время герпетической экзантемы, обилие субъективных проявлений нейропатической боли в дебюте, меньшая длительность высыпаний до развития болей и наличие сопутствующих хронических заболеваний [53].





**ВЗВ-поражения ЦНС: опыт Городской клинической инфекционной больницы г. Минска.** Ретроспективно и частично проспективно проанализированы случаи ВЗВ-инфекции, осложненные поражением нервной системы (за исключением постгерпетической невралгии), среди пациентов старше 18 лет, госпитализированных в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в 2009–2015 гг. В 2009–2010 гг. ВЗВ-поражения нервной системы диагностировались клинико-эпидемиологически на основании наличия у пациента типичной экзантемы и последующего вовлечения нервной системы. С 2011 г. по 2015 г. все ВЗВ-поражения нервной системы также подтверждались методом ПЦР ЦСЖ в режиме реального времени. Среди 55 пациентов с неврологическими осложнениями ВЗВ-инфекции мужчины составили 55%, женщины – 45%. Распределение по возрасту было следующим: 18–21 год – 7%, 22–35 лет – 44%, 36–60 лет – 27%, 61–75 лет – 11%, 76 лет и старше – 11%. Более половины пациентов с неврологическими поражениями ВЗВ-этиологии составляли лица до 35 лет (мужчины – 67%, женщины – 33%), при этом причина явной иммуносупрессии (ВИЧ-инфекция) была обнаружена лишь у 3 пациентов. У остальных лиц на основании детального анамнеза жизни, данных клинико-лабораторного обследования в процессе госпитализации не обнаружено каких-либо состояний либо медикаментозных воздействий, потенциально сопровождающихся иммунодепрессивным состоянием.

Наиболее распространенным проявлением ВЗВ-поражения ЦНС (78% случаев) являлся менингит, у 9% пациентов был диагностирован синдром Рамсея Ханта, у 7% – менингоэнцефалит. У 82% пациентов поражение ЦНС сопровождалось предшествующим или сопутствующим эпизодом типичной везикулезной экзантемы, наиболее часто локализованной в области грудной клетки или на лице; у 18% пациентов экзантемы в ближайшем анамнезе и в течение госпитализации зафиксировано не было. Люмбальная пункция выполнена 50 пациентам (90,0%), медиана плейоцитоза составила  $204 \times 10^6/\text{л}$  (25–75-й перцентили –  $83\text{--}418 \times 10^6/\text{л}$ , минимальное и максимальное значение плейоцитоза – 5 и  $1280 \times 10^6/\text{л}$  соответственно), медиана уровня белка в ЦСЖ – 0,65 г/л (25–75-й перцентили – 0,48–0,98 г/л, минимальное и максимальное значение 0,16–3,24 г/л соответственно). У 88% пациентов плейоцитоз имел лимфоцитарный характер.

Неблагоприятных исходов заболевания (в том числе с формированием стойкого неврологического дефицита) в наблюдаемой когорте пациентов не отмечено.

#### **Диагностика поражений нервной системы, вызванных ВЗВ**

**Исследование ЦСЖ.** У большинства пациентов с поражениями ЦНС, вызванными ВЗВ, определяется лимфоцитарный плейоцитоз, варьирующий от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в мкл [4, 54]. Важным исключением является ВЗВ-васкулопатия, при которой у части пациентов плейоцитоз в ЦСЖ отсутствует [34]. У некоторых пациентов с опоясывающим лишаем может определяться повышенное количество лимфоцитов и белка в ЦСЖ без каких-либо клинических проявлений менингита [55].

**Нейровизуализация и ангиография.** Отклонения при нейровизуализации в случае ВЗВ-поражений ЦНС часто отсутствуют, при их на-

Все пациенты с ВЗВ-поражениями нервной системы получали этиотропную терапию (ацикловир или валацикловир).

личии МРТ обладает лучшей чувствительностью по сравнению с компьютерной томографией (КТ) [10, 56]. Патологические изменения могут локализоваться как в корковом, так и в белом веществе головного мозга либо на их границе, по своей природе большинство изменений ишемические, реже – геморрагические [57, 58]. Для выявления ишемических поражений в настоящее время наиболее чувствительным является диффузно-взвешенный режим МРТ [59].

Для диагностики васкулопатии, вызванной ВЗВ, в настоящее время доступны 3 различных метода: КТ-ангиография (КТА), магнитно-резонансная ангиография (МРА) и традиционная ангиография. КТА или МРА могут использоваться в качестве первого метода исследования, если клинические данные указывают на возможную васкулопатию, однако данные методы менее чувствительны по сравнению с традиционной ангиографией, особенно для диагностики поражений дистальных сосудов [60, 61]. Наиболее часто вовлекаемые в патологический процесс крупные сосуды – передняя и средняя мозговая артерии, типичные изменения которых включают сегментарные сужения просвета и окклюзию, часто с постстенотическим расширением [34, 62]. С другой стороны, отсутствие изменений на ангиограммах полностью не исключает возможность васкулопатии, так как распознавание вовлечения мелких сосудов может быть за пределами разрешающей способности метода в случаях, когда ВЗВ-васкулопатия проявляется исключительно поражением мелких артерий [63].

При синдроме Рамсея Ханта могут выявляться патологические отклонения на МРТ в области 7-го и 8-го черепно-мозговых нервов [56, 64]. Практически всегда патологические зоны МР-сигнала диагностируются и при миелите, вызванном ВЗВ [65]. При менингитах и радикулопатиях, даже сопровождающихся возможной ВЗВ-васкулопатией, патологических отклонений на МРТ по имеющимся работам не определялось.

**Микробиологическая диагностика поражений ЦНС, вызываемых ВЗВ.** Современные методы лабораторной верификации ВЗВ-опосредованных поражений ЦНС основаны на использовании качественной либо количественной ПЦР, позволяющей обнаружить ДНК возбудителя в ЦСЖ, либо на определении синтеза интратекальных антител класса IgG к ВЗВ. ПЦР ЦСЖ становится негативной в течение 1–3 недель от момента появления первых неврологических симптомов, поэтому в развернутом периоде заболевания предпочтительным методом диагностики является определение интратекальных антител [34, 66].

Количественная ПЦР, позволяющая измерить вирусную нагрузку ВЗВ (количество вируса в единице объема биологической жидкости, чаще всего выражающаяся как количество копий возбудителя в мл), во многих лабораториях мира постепенно вытесняет качественную ПЦР, позволяющую только установить наличие возбудителя в биообразце [54]. Часть исследований показывает ассоциацию между количеством вируса в ЦСЖ и тяжестью клинических проявлений ВЗВ-энцефалита [54, 67]. У пациентов с постгерпетической невралгией длительное сохранение высокой вирусной нагрузки ВЗВ в периферической крови прямо коррелировало с временем до выздоровления [68]. В то же время, насколько коррелирует вирусная нагрузка ВЗВ в периферической крови с поражениями центральной нервной системы, остается неясным.



Определение интратекальных антител класса IgG к ВЗВ и расчет соотношения сывороточных IgG к интратекальным IgG в большинстве лабораторий выполняется методом ИФА и может быть особенно полезным в случаях поздней диагностики поражений ЦНС, вызванных ВЗВ, а также при ассоциированных с данным возбудителем васкулопатиях [34, 46].

Серологические методы диагностики антител в сыворотке крови для верификации поражений ЦНС, вызываемых ВЗВ, могут использоваться лишь у детей в случае первичной осложненной ВЗВ-инфекции в связи с высоким уровнем серопозитивности популяции в большинстве регионов мира, начиная с раннего детского возраста. Сероконверсия, определение антител класса IgM или нарастание титров IgG в 4 раза и более в парных сыворотках свидетельствуют о текущей или недавней острой ВЗВ-инфекции, однако зачастую недостаточны для установления точной связи между возбудителем и имеющимися поражениями ЦНС. В то же время ИФА с определением IgG к ВЗВ в сыворотке крови может использоваться для исключения потенциальной роли данного возбудителя в развитии каких-либо неясных неврологических проявлений без выполнения дорогостоящей ПЦР в ЦСЖ у серонегативных пациентов.

**Терапия поражений нервной системы, вызванных ВЗВ.** В настоящее время недостаточно исследований, изучающих особенности использования различных режимов противовирусной терапии исключительно у пациентов с ВЗВ-обусловленными поражениями нервной системы.

Для большинства тяжелых поражений ЦНС, вызванных ВЗВ (менингит, энцефалит, миелит, церебеллит и т.д.), показано использование ацикловира в режиме дозирования 10 мг/кг каждые 8 часов внутривенно капельно в среднем в течение 10–14 дней (длительность терапии может быть больше у иммунокомпрометированных пациентов, а также при доказательстве сохраняющейся репликации ВЗВ в ЦНС по результатам повторных контрольных ПЦР-исследований цереброспинальной жидкости).

Терапия пациентов без выраженной иммуносупрессии с ВЗВ-васкулопатией включает использование ацикловира в стандартных дозах в течение 14 дней. Иммунокомпрометированные лица и пациенты с рецидивирующей ВЗВ-васкулопатией могут нуждаться в более длительных курсах противовирусной терапии. Часть экспертов рекомендует также добавлять к этиотропной терапии короткий курс перорального приема преднизолона из расчета 1 мг/кг в течение 5 дней с последующей его отменой без постепенного снижения дозы [1].

Ранняя терапия синдрома Рамсея Ханта с назначением ацикловира в течение первых 3 дней имеет лучшие исходы по сравнению с ее более поздним началом [69]. У пациентов с данным состоянием, получающих ацикловир, выздоровление отмечалось в 75–90% случаев, особенно благоприятные исходы отмечались у лиц, получающих также адъювантную терапию глюкокортикостероидами [43–45].

Валацикловир является пролекарством ацикловира (валиновый эфир ацикловира) с более высокой биодоступностью и является приемлемой пероральной терапией ВЗВ-инфекций, в том числе для лечения вызываемых данным вирусом поражений нервной системы. Биодоступность валацикловира составляет около 55%, в то время как биодоступ-

Лекарственным средством выбора для большинства пациентов является ацикловир или его пролекарство валацикловир.

ность перорального ацикловира – 10–20% [70]. В 2011 г. опубликовано исследование, сравнивающее два режима терапии верифицированного герпетического энцефалита: валацикловир 1000 мг каждые 8 часов перорально против ацикловира 10 мг/кг каждые 8 часов внутривенно [71]. Фармакокинетический анализ концентраций ацикловира в ЦСЖ и клинические исходы лечения статистически значимо были сопоставимы в двух группах с разными режимами противовирусной терапии. В то же время, учитывая более низкую чувствительность ВЗВ к ацикловиру по сравнению с вирусом простого герпеса в исследованиях *in vitro* (50%-я ингибирующая концентрация ацикловира для ВЗВ в 3 раза выше по сравнению с вирусом простого герпеса), в тяжелых случаях оптимально начинать противовирусную терапию с внутривенного ацикловира по 10 мг/кг каждые 8 часов, впоследствии по мере стабилизации состояния пациента переходя на валацикловир по 1000 мг каждые 8 часов перорально.

Применение ацикловира и валацикловира может сопровождаться развитием нефротоксичности, риск которой существенно возрастает при дегидратации, фоновом снижении скорости клубочковой фильтрации (у лиц пожилого возраста, на фоне хронической болезни почек), длительной внутривенной терапии ацикловиrom, быстрых внутривенных инфузиях препарата, а также совместном использовании других нефротоксичных средств [72]. Для уменьшения риска нефротоксичности ацикловира рекомендуется:

- 1) до назначения терапии провести оценку скорости клубочковой фильтрации почек (используя расчетные формулы Кокрофта – Голта, MDRD либо определяя лабораторно клиренс креатинина пробой Реберга – Тареева), скорректировать начальную дозу ацикловира или валацикловира;
- 2) контролировать скорость клубочковой фильтрации каждые 2–3 дня, корректируя дозу лекарственного средства при ее изменении;
- 3) контролировать оптимальный водно-электролитный баланс организма пациента, избегая дегидратации;
- 4) не применять дозы ацикловира выше рекомендуемой (не увеличивает эффективности терапии, потенцирует появление нежелательных эффектов);
- 5) при внутривенном введении ацикловира использовать медленные инфузии в течение 1–2 часов;
- 6) как можно раньше переходить на пероральную терапию валацикловиrom по мере стабилизации состояния пациента;
- 7) исключить либо максимально ограничить использование других нефротоксичных лекарств (чаще всего нестероидных противовоспалительных средств, петлевых диуретиков, нефротоксичных антибиотиков).

Терапия постгерпетической невралгии в настоящее время основана на применении тех же лекарственных средств, которые используются для купирования нейропатической боли при опоясывающем лишае, и включает прегабалин, габапентин, карбамазепин, трициклические антидепрессанты (амитриптилин) в стандартных режимах дозирования. В качестве терапии 2-й линии возможно также назначение опиоидных анальгетиков, трамадола, пластырей с лидокаином, крема и пластырей



с капсаицином. В случае выраженного болевого синдрома вышеперечисленные препараты могут использоваться в комбинации.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирус варицелла зостер является одним из наиболее распространенных инфекционных агентов, способных вызывать разнообразные, зачастую тяжелые поражения нервной системы, в то же время поддающиеся противовирусной терапии при ее своевременной инициации. Учитывая, что ВЗВ-поражениям ЦНС не всегда предшествует эпизод характерной кожной экзантемы, необходимо широкое внедрение в рутинную клиническую практику методов этиологической расшифровки поражений нервной системы (прежде всего ПЦР с определением ДНК ВЗВ в ЦСЖ и определения интратекальных IgG к ВЗВ), а также постоянная настороженность клиницистов в отношении ряда рассмотренных выше состояний, которые потенциально могут быть связаны с данным возбудителем. Важно правильное использование ацикловира и его аналогов при проведении противовирусной терапии герпетических инфекций, что может не только улучшить клинические исходы терапии, но и существенно снизить потенциальный риск нежелательных лекарственных реакций.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Nagel M., Gilden D. (2014) Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Current Opinion in Neurology*, vol. 27, no 3, pp. 356–360.
2. Nagel M., Gilden D. (2013) Complications of varicella zoster virus reactivation. *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 15, no 4, pp. 439–453.
3. De Broucker T., Mailles A., Chabrier S., Morand P., Stahl J.-P., and steering committee and investigators group. (2012) Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 18, no 8, pp. 808–819.
4. Persson A., Bergström T., Lindh M., Namvar L., Studahl M. (2009) Varicella-zoster virus CNS disease – viral load, clinical manifestations and sequels. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, vol. 46, no 3, pp. 249–253.
5. Grahn A., Nilsson S., Nordlund A., Lindén T., Studahl M. (2013) Cognitive impairment 3 years after neurological Varicella-zoster virus infection: a long-term case control study. *Journal of Neurology*, vol. 260, no 11, pp. 2761–2769.
6. Granerod J., Ambrose H., Davies N., Clewley J., Walsh A., Morgan D., Cunningham R., Zuckerman M., Mutton K., Solomon T., Ward K., Lunn M., Irani S., Vincent A., Brown D., Crowcroft N., and UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet. Infectious Diseases*, vol. 10, no 12, pp. 835–844.
7. de Ory F., Avellón A., Echevarría J., Sánchez-Seco M., Trallero G., Cabrerizo M., Casas I., Pozo F., Fedele G., Vicente D., Pena M., Moreno A., Niubo J., Rabella N., Rubio G., Pérez-Ruiz M., Rodríguez-Iglesias M., Gimeno C., Eiros J., Melón S., Blasco M., López-Miragaya I., Varela E., Martínez-Sapiña A., Rodríguez G., Marcos M., Gegúndez M., Cilla G., Gabilondo I., Navarro J., Torres J., Aznar C., Castellanos A., Guisasola M., Negredo A., Tenorio A., Vázquez-Morón S. (2013) Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *Journal of Medical Virology*, vol. 85, no 3, pp. 554–562.

8. Hausfater P., Fillet A.-M., Rozenberg F., Arthaud M., Trystram D., Huraux J.-M., Lebon P., Riou B. (2004) Prevalence of viral infection markers by polymerase chain reaction amplification and interferon-alpha measurements among patients undergoing lumbar puncture in an emergency department. *Journal of Medical Virology*, vol. 73, no 1, pp. 137–146.
9. Koskiniemi M., Rantalaiho T., Piiparinen H., von Bonsdorff C., Färkkilä M., Järvinen A., Kinnunen E., Koskiniemi S., Mannonen L., Muttillainen M., Linnavuori K., Porrás J., Puolakkainen M., Rähä K., Salonen E., Ukkonen P., Vaheri A., Valtonen V., and Study Group (2001) Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *Journal of Neurovirology*, vol. 7, no 5, pp. 400–408.
10. Pahud B., Glaser C., Dekker C., Arvin A., Schmid D. (2011) Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 203, no 3, pp. 316–323.
11. Science M., MacGregor D., Richardson S., Mahant S., Tran D., Bitnun A. (2014) Central nervous system complications of varicella-zoster virus. *The Journal of Pediatrics*, vol. 165, no 4, pp. 779–785.
12. Marchetto S., de Benedictis F., de Martino M., Versace A., Chiappini E., Bertaine C., Osimani P., Cordiali R., Gabiano C., Galli L. (2007) Epidemiology of hospital admissions for chickenpox in children: an Italian multicentre study in the pre-vaccine era. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, vol. 96, no 10, pp. 1490–1493.
13. Mailles A., Stahl J.-P., and Steering Committee and Investigators Group (2009) Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 49, no 12, pp. 1838–1847.
14. Mailles A., De Broucker T., Costanzo P., Martinez-Almoyna L., Vaillant V., Stahl J.-P., and Steering Committee and Investigators Group (2012) Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 54, no 10, pp. 1455–1464.
15. Pollak L., Dovrat S., Book M., Mendelson E., Weinberger M. (2012) Varicella zoster vs. herpes simplex meningoencephalitis in the PCR era. A single center study. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 314, no 1–2, pp. 29–36.
16. Hokkanen L., Launes J., Poutiainen E., Valanne L., Salonen O., Sirén J., Iivanainen M. (1997) Subcortical type cognitive impairment in herpes zoster encephalitis. *Journal of Neurology*, vol. 244, no 4, pp. 239–245.
17. Wetzel K., Asholt I., Herrmann E., Kratzer C., Masuhr F., Schielke E. (2002) Good cognitive outcome of patients with herpes zoster encephalitis: a follow-up study. *Journal of Neurology*, vol. 249, no 11, pp. 1612–1614.
18. Vial C., Pozzetto B., Essid A., Stéphan J.-L., Chabrier S. (2007) Acute encephalitis: report on 32 consecutive pediatric cases observed in one hospital. *Médecine Et Maladies Infectieuses*, vol. 37, no 4, pp. 208–214.
19. Rack A., Grote V., Streng A., Belohradsky B., Heinen F., von Kries R., Liese J. (2010) Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany. *Pediatric Neurology*, vol. 42, no 1, pp. 40–48.
20. Cameron J., Allan G., Johnston F., Finn A., Heath P., Booy R. (2007) Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Archives of Disease in Childhood*, vol. 92, no 12, pp. 1062–1066.
21. Ziebold C., von Kries R., Lang R., Weigl J., Schmitt H. (2001) Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*, vol. 108, no 5, p. E79.
22. Guess H., Broughton D., Melton L., Kurland L. (1986) Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics*, vol. 78, no 4, pp. 723–727.
23. Bozzola E., Bozzola M., Tozzi A., Calcaterra V., Longo D., Krzystofiak A., Villani A. (2014) Acute cerebellitis in varicella: a ten year case series and systematic review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics*, vol. 40, p. 57.





24. Liu G., Urion D. (1992) Pre-eruptive varicella encephalitis and cerebellar ataxia. *Pediatric Neurology*, vol. 8, no 1, pp. 69–70.
25. Dangond F., Engle E., Yessayan L., Sawyer M. (1993) Pre-eruptive varicella cerebellitis confirmed by PCR. *Pediatric Neurology*, vol. 9, no 6, pp. 491–493.
26. Cuello J., Romero J., de Ory F., de Andrés C. (2013) Longitudinally extensive varicella-zoster virus myelitis in a patient with multiple sclerosis. *Spine*, vol. 38, no 20, pp. E1282–e1284.
27. Yeung J., Cauquil C., Saliou G., Nasser G., Rostomashvili S., Adams D., Théaudin M. (2013) Varicella-zoster virus acute myelitis in a patient with MS treated with natalizumab. *Neurology*, vol. 80, no 19, pp. 1812–1813.
28. Kleinschmidt-DeMasters B., Gilden D. (2001) Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 125, no 6, pp. 770–780.
29. de Silva S., Mark A., Gilden D., Mahalingam R., Balish M., Sandbrink F., Houff S. (1996) Zoster myelitis: improvement with antiviral therapy in two cases. *Neurology*, vol. 47, no 4, pp. 929–931.
30. Gilden D., Beinlich B., Rubinstien E., Stommel E., Swenson R., Rubinstein D., Mahalingam R. (1994) Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology*, vol. 44, no 10, pp. 1818–1823.
31. Orme H., Smith A., Nagel M., Bert R., Mickelson T., and Gilden D. (2007) VZV spinal cord infarction identified by diffusion-weighted MRI (DWI). *Neurology*, vol. 69, no 4, pp. 398–400.
32. Nagel M., Traktinskiy I., Azarkh Y., Kleinschmidt-DeMasters B., Hedley-Whyte T., Russman A., VanEgmond E., Stenmark K., Frid M., Mahalingam R., Wellish M., Choe A., Cordery-Cotter R., Cohrs R., Gilden D. (2011) Varicella zoster virus vasculopathy: analysis of virus-infected arteries. *Neurology*, vol. 77, no 4, pp. 364–370.
33. Breuer J., Pacou M., Gautier A., Brown M. (2014) Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology*, vol. 83, no 2, pp. E27–e33.
34. Nagel M., Cohrs R., Mahalingam R., Wellish M., Forghani B., Schiller A., Safdieh J., Kamenkovich E., Ostrow L., Levy M., Greenberg B., Russman A., Katzan I., Gardner C., Häusler M., Nau R., Saraya T., Wada H., Goto H., de Martino M., Ueno M., Brown W., Terborg C., Gilden D. (2008) The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology*, vol. 70, no 11, pp. 853–860.
35. Nagel M., Forghani B., Mahalingam R., Wellish M., Cohrs R., Russman A., Katzan I., Lin R., Gardner C., Gilden D. (2007) The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy. *Neurology*, vol. 68, no 13, pp. 1069–1073.
36. Askalan R., Laughlin S., Mayank S., Chan A., MacGregor D., Andrew M., Curtis R., Meaney B., deVeber G. (2001) Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, vol. 32, no 6, pp. 1257–1262.
37. Thomas S., Minassian C., Ganesan V., Langan S., Smeeth L. (2014) Chickenpox and risk of stroke: a self-controlled case series analysis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 58, no 1, pp. 61–68.
38. de Veber G., Roach E., Riela A., Wiznitzer M. (2000) Stroke in children: recognition, treatment, and future directions. *Seminars in Pediatric Neurology*, vol. 7, no 4, pp. 309–317.
39. Nagel M., Gilden D. (2014) Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Current Infectious Disease Reports*, vol. 16, no 6, p. 407.
40. Gilden D., Nagel M. (2015) Varicella Zoster Virus in Temporal Arteries of Patients With Giant Cell Arteritis. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 212, suppl. 1, pp. S37–s39.
41. Gilden D. (2004) Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes: the journal of the IHMF*, vol. 11, Suppl. 2, pp. 89A–94A.
42. Grose C., Bonthius D., Affi A. (2002) Chickenpox and the geniculate ganglion: facial nerve palsy, Ramsay Hunt syndrome and acyclovir treatment. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 21, no 7, pp. 615–617.



43. Kinishi M., Amatsu M., Mohri M., Saito M., Hasegawa T., Hasegawa, S. (2001) Acyclovir improves recovery rate of facial nerve palsy in Ramsay Hunt syndrome. *Auris, Nasus, Larynx*, vol. 28, no 3, pp. 223–226.
44. Murakami S., Hato N., Horiuchi J., Honda N., Gyo K., Yanagihara N. (1997) Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Annals of Neurology*, vol. 41, no 3, pp. 353–357.
45. Uri N., Greenberg E., Kitzes-Cohen R., Doweck I. (2003) Acyclovir in the treatment of Ramsay Hunt syndrome. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, vol. 129, no 4, pp. 379–381.
46. Koskiniemi M., Piiparinen H., Rantalaiho T., Eränkö P., Färkkilä M., Räihä K., Salonen E., Ukkonen P., Vaheri A. (2002) Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, vol. 25, no 3, pp. 293–301.
47. Lewis G. (1958) Zoster sine herpete. *British Medical Journal*, vol. 2, no 5093, pp. 418–421.
48. Gilden D., Wright R., Schneck S., Gwaltney J., Mahalingam R. (1994) Zoster sine herpete, a clinical variant. *Annals of Neurology*, vol. 35, no 5, pp. 530–533.
49. Blumenthal D., Shacham-Shmueli E., Bokstein F., Schmid D., Cohrs R., Nagel M., Mahalingam R., Gilden D. (2011) Zoster sine herpete: virologic verification by detection of anti-VZV IgG antibody in CSF. *Neurology*, vol. 76, no 5, pp. 484–485.
50. Hevner R., Vilela M., Rostomily R., Cohrs R., Mahalingam R., Wellish M., Gilden D. (2003) An unusual cause of trigeminal-distribution pain and tumour. *The Lancet. Neurology*, vol. 2, no 9, pp. 567–571.
51. Birlea M., Nagel M., Khmeleva N., Choe A., Kleinschmidt-Demasters B., Hevner, R., Boyer P., Lear-Kaul K., Bos N., Wellish M., Cohrs R., Gilden D. (2014) Varicella-zoster virus trigeminal ganglioneuritis without rash. *Neurology*, vol. 82, no 1, pp. 90–92.
52. Yawn B., Gilden D. (2013) The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*, vol. 81, no 10, pp. 928–930.
53. Boogaard S., Heymans M., de Vet H., Peters M., Loer S., Zuurmond, W., Perez R. (2015) Predictors of Persistent Neuropathic Pain – A Systematic Review. *Pain Physician*, vol. 18, no 5, pp. 433–457.
54. Aberle S., Aberle J., Steininger C., Puchhammer-Stöckl E. (2005) Quantitative real time PCR detection of Varicella-zoster virus DNA in cerebrospinal fluid in patients with neurological disease. *Medical Microbiology and Immunology*, vol. 194, no 1–2, pp. 7–12.
55. Haanpää M., Dastidar P., Weinberg A., Levin M., Miettinen A., Lapinlampi A., Laippala P., Nurmikko T. (1998) CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology*, vol. 51, no 5, pp. 1405–1411.
56. Tien R., Felsberg G., Osumi A. (1993) Herpesvirus infections of the CNS: MR findings. *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 161, no 1, pp. 167–176.
57. Kleinschmidt-DeMasters B., Amlie-Lefond C., Gilden D. (1996) The patterns of varicella zoster virus encephalitis. *Human Pathology*, vol. 27, no 9, pp. 927–938.
58. Amlie-Lefond C., Kleinschmidt-DeMasters B., Mahalingam R., Davis L., Gilden D. (1995) The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Annals of Neurology*, vol. 37, no 6, pp. 784–790.
59. Moustafa R., Baron J.-C. (2007) Clinical review: Imaging in ischaemic stroke – implications for acute management. *Critical Care (London, England)*, vol. 11, no 5, p. 227.
60. Salvarani C., Brown R., Calamia K., Christianson T.J.H., Weigand S., Miller D., Giannini C., Meschia J., Huston J., Hunder G. (2007) Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Annals of Neurology*, vol. 62, no 5, pp. 442–451.
61. Eleftheriou D., Cox T., Saunders D., Klein N., Brogan P., Ganesan V. (2010) Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Developmental Medicine and Child Neurology*, vol. 52, no 9, pp. 863–867.



62. Russman A., Lederman R., Calabrese L., Embi P., Forghani B., Gildea D. (2003) Multifocal varicella-zoster virus vasculopathy without rash. *Archives of Neurology*, vol. 60, no 11, pp. 1607–1609.
63. Salvarani C., Brown R., Calamia K., Christianson T.J.H., Huston J., Meschia J., Giannini C., Miller D., Hunder G. (2008) Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. *Medicine*, vol. 87, no 5, pp. 264–271.
64. Osumi A., Tien R. (1990) MR findings in a patient with Ramsay-Hunt syndrome. *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 14, no 6, pp. 991–993.
65. Hung C.-H., Chang K.-H., Kuo H.-C., Huang C.-C., Liao M.-F., Tsai Y.-T., Ro L.-S. (2012) Features of varicella zoster virus myelitis and dependence on immune status. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 318, no 1–2, pp. 19–24.
66. Gregoire S., van Pesch V., Goffette S., Peeters A., Sindic C.J.M. (2006) Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 77, no 8, pp. 938–942.
67. Rottenstreich A., Oz Z., Oren I. (2014) Association between viral load of varicella zoster virus in cerebrospinal fluid and the clinical course of central nervous system infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 79, no 2, pp. 174–177.
68. Quinlivan M., Ayres K., Kelly P., Parker S., Scott F., Johnson R., Maple C., Breuer J. (2011) Persistence of varicella-zoster virus viraemia in patients with herpes zoster. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, vol. 50, no 2, pp. 130–135.
69. Murakami S., Nakashiro Y., Mizobuchi M., Hato N., Honda N., Gyo K. (1998) Varicella-zoster virus distribution in Ramsay Hunt syndrome revealed by polymerase chain reaction. *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 118, no 2, pp. 145–149.
70. Acosta E., Fletcher C. (1997) Valacyclovir. *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 31, no 2, pp. 185–191.
71. Pouplin T., Pouplin J., Van Toi P., Lindegardh N., Rogier van Doorn H., Hien T., Farrar J., Török E., Chau T.T.H. (2011) Valacyclovir for Herpes Simplex Encephalitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 55, no 7, pp. 3624–3626.
72. Naughton C. (2008) Drug-induced nephrotoxicity. *American Family Physician*, vol. 78, no 6, pp. 743–750.

---

Поступила / Received: 21.12.2015

Контакты / Contacts: neuro@recipe.by