

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКТИВАЦИИ ВИРУСА ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

А.М. Рюмин, Д.М. Собчак, И.А. Отмахова, О.А. Сабурова

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Neurological manifestations of herpes zoster virus reactivation

A.M. Ryumin, D.M. Sobchak, I.A. Otmakhova, O.A. Saburova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Опоясывающий герпес остается актуальной проблемой для пожилых пациентов и лиц с иммуносупрессией различного генеза. Традиционно клинику этого заболевания рассматривают как сочетание невралгий и типичных везикулярных высыпаний (иногда с синдромом общей интоксикации). Однако высыпания появляются не у всех больных, а спектр неврологических проявлений реактивации вируса опоясывающего герпеса чрезвычайно широк, причем большинство из них снижают качество жизни, а некоторые могут закончиться инвалидизацией или даже летальным исходом. Из-за полиморфной клиники и трудностей лабораторной диагностики многие случаи болезни могут остаться нераспознанными, пациент не получит этиотропную терапию, вследствие чего течение болезни станет более затяжным, а прогноз ухудшится. Данный обзор выполнен по материалам 62 отечественных и зарубежных публикаций без ограничения глубины поиска. В нём описаны варианты течения болезни с поражением чувствительных и двигательных периферических нервов, центральной нервной системы и сосудов. Дана подробная характеристика болезней: герпетических и постгерпетических невралгий. Также в статье приведены примеры поражения мотонейронов и гангионов основные сведения о поражении центральной нервной системы. Отдельный раздел посвящен актуальным методам диагностики различных форм опоясывающего герпеса. В этом разделе описаны достоинства и недостатки используемых в реальной клинической практике методов диагностики, указаны материалы для исследования, а также маркеры субклинической реактивации вируса. Раздел «Лечение», в основном, посвящен особенностям этиотропной терапии при разных формах болезни (с указанием рекомендуемых препаратов, их доз и длительности курса). Наконец, определен перечень клинических показаний для обследования на предмет реактивации вируса опоясывающего герпеса.

Ключевые слова: опоясывающий лишай, *zoster sine herpete*, неврит, невралгии, парез.

Введение

Эпидемический процесс при ветряной оспе остается неуправляемым [1], поэтому инфицированность населения Земли вирусом опоясываю-

Abstract

Herpes zoster remains an actual problem for elderly patients and those with immunosuppression. Usually the clinic of Herpes zoster is considered as a combination of neuralgia and typical vesicular rash (sometimes with intoxication). However, the rash does not appear in all patients, and the spectrum of neurological manifestations of the virus reactivation is extremely wide. Most of them reduce the quality of life, and some may result in disability or even death. Due to polymorphic symptoms and difficulties in laboratory diagnosis, many cases of the disease may remain unrecognized, the patient will not receive the necessary etiotropic therapy, so the course of the disease will become more protracted, and the prognosis will worsen. This review is based on 62 domestic and foreign publications without limiting the depth of the search. Here we describe relatively rare forms of the disease with injury of the sensory and motor peripheral nerves, brain and cranial vessels. We offer You a detailed description of pain: herpetic and postherpetic neuralgia. Also in the article we describe examples of damage of motor neurons and give some basic information about damage to the central nervous system. A separate section is devoted to diagnostic methods. This section describes the advantages and disadvantages of diagnostic methods used in real clinical practice, indicates the materials for the study, and the markers of subclinical virus reactivation. The "treatment" section is mainly devoted to the peculiarities of etiotropic therapy for various forms of the disease (with an indication of the recommended drugs, their doses and duration of the course). At the end of the article a list of clinical indications for examination for reactivation of the herpes zoster virus is defined.

Key words: *Herpes zoster, zoster sine herpete, varicella zoster virus, neuritis.*

щего герпеса (VZV – varicella zoster virus) чрезвычайно высока. Например, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, 99,6% лиц возрастной группы 40 – 49 лет заражены

VZV [2]. После первичного инфицирования формируется латентная инфекция: вирус сохраняется в ганглиях спинномозговых, черепно-мозговых нервов (ЧМН) и вегетативной нервной системы [3]. Известно, что в латентную фазу болезни ДНК VZV преимущественно (если не исключительно) находится в нейронах, не интегрируясь в геном [4]. Считается, что транскрипция вирусной ДНК в латентную фазу очень ограничена [5].

Реактивацию VZV обычно связывают с утратой VZV-специфического клеточного иммунитета [6, 7]. Такая иммуносупрессия может быть вызвана заболеванием (в том числе инфекционным или онкологическим), травмой, приемом некоторых препаратов, облучением [3]. Высказывалось и предположение о возможности аутоиммунного поражения тройничного нерва, спровоцированного реактивацией VZV [8].

В мире заболеваемость опоясывающим герпесом (*Herpes zoster* – HZ) составляет 1,2–3,4 случаев на 1000 человек в год, причем она возрастает от 0,4–1,8 в возрастной группе до 20 лет до 3,9–11,8 на 1000 человек в год в группе старше 65 лет [9–12]. Замечено, что появление HZ у детей в возрасте до 2 лет связано с ветряной оспой, перенесенной в период новорожденности или если мать ребенка болела ветряной оспой во время данной беременности [13]. В детском возрасте HZ чаще развивается среди тех, кто был инфицирован VZV в возрасте до 1 года [14]. А среди больных, заболевших HZ в возрасте до 60 лет, многие перенесли ветряную оспу в возрасте до 4 лет [15]. В целом, среди лиц, перенесших ветряную оспу в возрасте до 1 года, заболеваемость HZ выше [16].

Клинически реактивация вируса обычно проявляется в виде типичной сыпи, выраженной боли и лихорадки. При HZ в содержимом везикул содержится значительное количество вирусных частиц. Они могут аэрогенно инфицировать находящихся рядом людей, хотя считается, что ветряная оспа примерно вдвое заразнее, чем HZ [17]. Вариант реактивации вируса без высыпаний, но с типичными болями носит название *Zoster sine herpete* (ZSH). Все неврологические и офтальмологические проявления VZV-инфекции возможны и при отсутствии высыпаний [18]. Описано множество случаев поражения черепномозговых нервов (IX, X и XI) и нервов, образованных верхними передними ветвями шейного сплетения, при которых реактивация VZV не сопровождалась появлением сыпи, и диагноз был подтвержден выявлением антител к VZV в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [15].

Неврологические осложнения VZV-инфекции крайне редко описываются при ветряной оспе (обычно это cerebellит) и довольно часто – в фазу реактивации [19]. Наиболее распространены постгерпетические невралгии (ПГН). Однако

возможны и другие неврологические осложнения как со стороны периферической нервной системы (невропатии черепных нервов, моторные радикулопатии конечностей, мочевого пузыря и кишечника), так и со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (менингит, миелит, церебральный васкулит). При реактивации VZV описано поражение большинства ЧМН (одного нерва или сочетанное поражение) [20].

Спектр неврологических осложнений ZSH так же широк, как и при HZ с высыпаниями, однако регистрируются они редко. Сообщалось о нескольких типах невропатий: острая невралгия тройничного нерва, полиневропатии черепных нервов, острый полиневрит, синдром конского хвоста с невропатиями III, VI и VII ЧМН, невропатия лицевого нерва, возвратные торакальные корешковые боли и длительные торакальные корешковые боли [19]. Чаще VZV поражает чувствительные нервы, однако возможно и поражение мотонейронов (с частотой от 0,5% до 5%) [16]. Например, именно реактивация VZV вызывает острый паралич мимических мышц у большинства а/HSV-негативных пациентов. Частота реактивации VZV у больных с острым периферическим параличом мимических мышц выше в возрастной группе 5–24 года. а/HSV-негативными также чаще являются молодые пациенты [14].

HZ развивается у 13–21% ВИЧ-инфицированных [18]. При этом интратекальные а/VZV IgG выявляются у 16% ВИЧ-инфицированных, из которых у 86% в анамнезе HZ отсутствует [19]. Проще всего это объясняется субклинической реактивацией VZV, причем реактивация, скорее всего, сопровождалась персистенцией вируса, иначе IgG исчезли бы в течение пары дней [18]. У ВИЧ-инфицированных больных клиника HZ часто имеет затяжной характер. Кроме того, частота поражения органов зрения и ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных HZ достигает 11% [18]. Если хотя бы у части из 15–16% от всех ВИЧ-инфицированных (а это примерно 33,4 млн человек в мире) действительно происходит субклиническая реактивация VZV, это означает, что миллионы пациентов рискуют столкнуться с неврологическими осложнениями VZV-инфекции. Учитывая то, что VZV может вызывать менингоэнцефалит, cerebellит, васкулопатии, миелит и различные офтальмологические заболевания и при этом сыпь может отсутствовать, клиницист вправе предполагать этиологическую роль VZV при неврологической патологии у ВИЧ-инфицированных и исследовать их ЦСЖ на ДНК VZV, а/VZV IgM и а/VZV IgG [21].

Цель исследования – систематизировать доступную информацию о возможных неврологических проявлениях реактивации VZV.

Материалы и методы

Проанализировано 62 статьи в отечественных и зарубежных периодических изданиях. Поиск проводился по базам данных EBSCO, PubMed и eLibrary. В качестве ключевых слов для поисковых запросов использовались: herpes zoster, varicella zoster virus, VZV, zoster sine herpette. Глубина поиска не была ограничена каким-либо временным интервалом.

Результаты и обсуждение

Боли

VZV может быть причиной боли в пораженных нервах в продромальном и остром периоде болезни, а также после исчезновения высыпаний [22].

Для НЗ характерны боли и высыпания сегментарного характера. Иногда эти симптомы сопровождаются поражением глаза, внутренних органов или параличом мышц [23].

Обычно при реактивации VZV поражается не более 3 дерматомов [24]. При этом следует учитывать, что боли могут локализоваться и в свободных от высыпаний дерматомах: описана длительная трудно купируемая корешковая боль за пределами герпетических высыпаний [15, 23, 25].

Для НЗ наиболее характерны два типа боли: глубокие бурящие или скручивающие боли, ощущаемые в мышцах, суставах, связках и обычно усиливающиеся при пальпации (иногда используют термин «Склеротомные боли»), и поверхностные жгучие или колющие боли, часто сопровождающиеся гиперестезией, ощущаемые в коже или под кожей (дерматомные боли). У большинства больных НЗ в той или иной степени присутствуют оба типа боли, причем склеротомная боль обычно появляется на несколько дней (иногда до 2 недель) раньше, чем дерматомная [23].

Обычно острое начало болезни с появлением сегментарной дерматомной или склеротомной боли и общей слабости типично для доэпидемического периода НЗ [23]. Прегерпетические невралгии могут продолжаться от 7 до 100 дней и локализоваться не в тех дерматомах, где впоследствии появилась сыпь [15].

Случаи ZSH характеризуются сегментарной болью склеротомного и/или дерматомного типа, сохраняющейся в течение нескольких недель без появления высыпаний [23]. При этом боли при ZSH обычно выражены сильнее, чем при НЗ с высыпаниями [25].

Описано несколько случаев ZSH с поражением структур глазного яблока и/или наружных мышц глаза, сопровождавшихся болями в зоне иннервации глазной ветви тройничного нерва [23].

Интересным вариантом герпетических невралгий является нуммулярная головная боль. Понятие

нуммулярной головной боли (или монетовидной цефалгии) впервые было введено в 2002 г. Её распространенность оценивается в 6,4 на 100 000 человек в год. Отличительной чертой нуммулярной головной боли является постоянство локализации, размера и формы пораженного участка от приступа к приступу [22].

Описана пациентка, у которой первый приступ нуммулярных болей протекал без появления сыпи (что можно рассматривать как ZSH), а через 2 недели от начала второго приступа болей появились герпетические высыпания [22].

Реактивация VZV в дорсальном корешке Гассерова узла часто сопровождается сильной болью, аллодинией или дизестезией. При наличии сыпи НЗ легко диагностируется, но описаны случаи ZSH с поражением тройничного нерва. Например, описана 48-летняя женщина, первично обратившаяся к дантисту в связи с болями в зоне иннервации верхнечелюстного и нижнечелюстного нервов. Поскольку диагностика ZSH запоздала на 3 месяца, лечение заключалось в блокаде звездчатого ганглия и назначении amitриптилина, что позволило уменьшить боль, но не купировать ее полностью [24].

Поверхностная и глубокая боль одновременно или порознь отмечается и при поражении VII пары ЧМН. Ранее предполагалось, что сильная глубокая колющая боль может быть связана с вовлечением среднего уха. Обычно она появляется на несколько дней раньше поверхностной боли. Нормальное состояние барабанной перепонки позволяет дифференцировать боль при НЗ со средним отитом. Поверхностная боль предшествует или присутствует одновременно с поражением VZV наружного слухового прохода и ушной раковины; по мере вовлечения в процесс слухового прохода и барабанной перепонки боль может ощущаться глубже. Эта боль более постоянная, чем при вовлечении среднего уха, жгучая по характеру, усиливается при прикосновении к вовлеченному участку (например, аурископом). Часто отмечается иррадиация этой боли в область глотки или миндалин. Если боль выраженная, дополнительно может появиться иррадиация в области иннервации тройничного или затылочного нерва, а также в шею [23].

Обычно боли при НЗ сохраняются от 2 до 6 недель, но в старшей возрастной группе и у эмоционально лабильных пациентов поверхностная боль может сохраняться дольше, со временем переходя в постгерпетические невралгии [23]. Разные авторы подразумевают под ПГН боли, локализация которых соответствует дерматому, ранее пораженному VZV, сохраняющиеся в течение 1–3 месяцев или более после исчезновения герпетических высыпаний или в течение 3 месяцев от момента появления сыпи [25, 26]. Заболеваемость и рас-

пространенность ПГН варьируют в зависимости от используемого авторами определения. Около 30% больных отмечают боль на протяжении 3 месяцев от начала заболевания, а у 15% она сохраняется в течение 2 лет [25]. Риск развития ПГН прямо коррелирует с возрастом, выраженностью боли в начале болезни, обильностью высыпаний, количеством пораженных дерматомов, а также возрастает при поражении лица или спины [25].

Боли при ПГН обычно описывают как пульсирующие жгучие или стреляющие. Ярким симптомом является аллодиния: даже легкое прикосновение к коже вызывает выраженную боль [17]. Для ПГН характерно постоянство локализации, формы и площади [27].

Описан интересный случай НЗ с поражением на уровне Th3–4 справа и последующим развитием ПГН у 58-летней женщины с инсулин-зависимым сахарным диабетом. Через 4 месяца после манифестации болезни у нее появились дерматомные боли слева на уровне Th5–8. В течение последующих 5 месяцев боли распространились до уровня Th2–Th10, захватив, таким образом, 9 дерматомов. В это время в ЦСЖ были выявлены а/VZV IgG и ДНК VZV. Wolf et al. связывают появление болей в новых сегментах с ZSH. В подобных случаях интервал между НЗ и ZSH обычно составляет несколько дней, а вовлечение сразу 9 сегментов происходит крайне редко [28].

Отчасти особенности течения НЗ у данной пациентки могут объясняться наличием сахарного диабета, который, как известно, существенно повышает риск развития НЗ, снижая эффективность клеточного иммунитета [28]. Наличие затяжного ZSH с поражением множества дерматомов свидетельствует о наличии хронического активного VZV-ганглионита, другими формами которого могут быть: 1) длительные боли без высыпаний и НЗ в анамнезе; 2) длительные ПГН [28].

Длительно сохраняющуюся дерматомную боль при ZSH приходится дифференцировать с ишиасом, сдавлением межпозвонкового диска, стенозом позвоночного канала, опухолевыми заболеваниями, стенокардией, почечной коликой, холециститом, воспалением реберного хряща, межреберной невралгией, плевродинией, миофасциальным болевым синдромом и другими невропатическими болями [29].

Невропатии

Примерно у 5% больных НЗ отмечается поражение моторных нервов соответствующих миотомов («segmental zoster paresis») [30]. В исследовании McAllister et al. в группе из 1210 больных НЗ сегментарные моторные нарушения были выявлены у 61 пациента (5%). При этом моторные нервы туловища были поражены только в 2 случаях, хотя

локализация герпетических высыпаний на туловище является наиболее частой. Впрочем, данные о частоте вовлечения моторных нервов туловища могут быть сильно занижены, поскольку слабость межреберных мышц и мышц живота может остаться незамеченной [16].

Сегментарное поражение мотонейронов может возникнуть как через день, так и через несколько месяцев после появления сыпи [31]. Хотя обычно локализация сыпи совпадает с моторными нарушениями, в 2–10% случаев возможна их топографическая диссоциация [31]. Слабость может отмечаться со стороны мышц верхних или нижних конечностей, диафрагмы, межреберных мышц или сфинктеров [31]. Патологический процесс может затрагивать как передние, так и задние корешки спинномозговых нервов, передние или задние рога спинного мозга, плечевое сплетение [20].

Описан случай одностороннего пареза на уровне C5–C6 у иммунокомпетентного пациента с НЗ и крайне редкий случай ZSH с выраженной моторной дисфункцией [16]. В течение 2 месяцев пациент испытывал боль и отмечал слева в мезогастррии образование мягкой консистенции, размеры которого постепенно увеличивались. По результатам обследования было показано, что это своеобразное выпячивание развилось вследствие локальной денервации мышц брюшной стенки, вызванной VZV [16]. Также описан случай моторной радикулопатии нижней конечности без поражения чувствительных нервов при ZSH. Из-за позднего подтверждения VZV-инфекции ацикловир не назначался. Эпидуральные блокады позволили купировать боль, но слабость в ноге полностью не исчезла [30].

Ещё один интересный вариант невропатии – острый VZV-миелит, который обычно характеризуется параличом мышц обеих ног, недержанием мочи и кала и протекает без герпетических высыпаний [15]. Миелопатии обычно манифестируют через 1–2 недели после появления сыпи и протекают в острой или хронической форме [31].

Среди черепно-мозговых нервов (ЧМН) VZV чаще всего поражает лицевой нерв (VII пара ЧМН). Заболевание носит название «Синдром Рамсея Ханта» и в классическом случае характеризуется появлением герпетических высыпаний в области уха, на слизистых рта и ипсилатеральным периферическим параличом мимических мышц [15].

Лицевой нерв включает не только двигательные, но также чувствительные и парасимпатические нервные волокна. Тела чувствительных нейронов располагаются в коленчатом узле, причем часть чувствительных нервов иннервируют слизистые ротоглотки, а также кожу наружного слухового прохода и кожу вокруг ушной раковины. Реактивация VZV в коленчатом ганглии с после-

дующим воспалением лицевого нерва в пределах височной кости предположительно и вызывает паралич мимических мышц, в то время как миграция VZV из коленчатого ганглия в кожу и слизистые приводит к появлению высыпаний [32].

Реактивация вируса в коленчатом ганглии лицевого нерва клинически проявляется болью и шумом в ухе, потерей слуха и головокружением, появлением герпетических высыпаний в области наружного слухового прохода и потерей вкусовых ощущений в передней и средней третях языка [20]. Одновременно могут нарушаться работа других ЧМН и возникать локальный энцефалит в области ствола мозга [17]. Часто синдром Рамсея Ханта осложняется поражением преддверно-улиткового нерва (VIII пара ЧМН) [32].

В некоторых случаях при синдроме Рамсея Ханта сыпь появляется через несколько дней после паралича мимических мышц; в таких случаях первоначально выставляется диагноз «идиопатический периферический паралич мимических мышц» (паралич Белла). У 29% больных с клиническим диагнозом «Паралич Белла» реактивация VZV происходит без появления сыпи (ZSH) [14]. При отсутствии высыпаний диагноз подтверждается серологически или методом ПЦР [32]. В обоих случаях (синдром Рамсея Ханта и ZSH) VZV поражает лицевой нерв, а наличие высыпаний при синдроме Рамсея Ханта может быть связано с большей, чем при ZSH, вирусной нагрузкой [32].

Описан случай ZSH, сопровождавшийся параличом глазодвигательного нерва (III пара ЧМН), у 34-летнего реципиента костного мозга [33]. При поражении I ветви тройничного нерва возможно развитие кератита, склерита, ирита, иридоциклита или ретинита. В редких случаях развивается офтальмоплегия [17, 34], которая возникает через 1–3 недели после появления высыпаний [35].

Иногда при реактивации VZV отмечается диплопия [36, 37]. Описан больной с диплопией, головной болью и умеренным повышением температуры, у которого концентрация VZV в ЦСЖ превышала 300 млн копий/мл. При этом у него не только отсутствовала типичная сыпь, но и не отмечалось других неврологических симптомов НЗ [38]. В то время как монокулярная диплопия обычно связана с внутриглазной патологией, бикулярная диплопия предполагает поражение глазодвигательного нерва или мышечного аппарата [38].

Описаны вирусологически подтвержденные случаи прогрессирующего некроза наружных слоев сетчатки и паралича глазодвигательного нерва, протекавшие без появления герпетической сыпи [15].

Иногда VZV-инфекция проявляется в виде синдрома верхушки орбиты. Паралич наружных мышц глаза регистрируется у 3,4–9,8% (с дис-

функцией глазодвигательного и блокового нервов). Поражение зрительного нерва регистрируется особенно редко (0,4%). Впервые Herpes zoster ophthalmicus (HZO), осложненный синдромом верхушки орбиты (проявляется полной офтальмоплегией), также известный как неврит/невропатия зрительного нерва, был описан Ramsell [39]. Большинство ранее описанных случаев OAS регистрировались у больных старше 60 лет [40], но также описан случай OAS у 29-летней больной СПИДом. Как правило, OAS развивается в течение 3 недель после возникновения герпетических везикул на коже [40].

Описаны случаи паралича мышц глотки и гортани при наличии герпетических высыпаний в области наружного слухового прохода, глотки и гортани, а также случай одностороннего паралича мягкого неба, мышц глотки и гортани при локализации высыпаний на бедре. Последнее можно рассматривать как сочетание типичного НЗ (с локализацией на бедре) и ZSH с поражением ЧМН [23].

Прогноз болезни в случае паралича при НЗ относительно благоприятный: полное или почти полное выздоровление происходит в 50–75% случаев [16, 20, 31]. Даже при отсутствии лечения выздоровление наступает в течение нескольких месяцев [16]. Описано несколько случаев резидуального нарушения работы наружных мышц глаза. Однако, по данным Lee et al., полное или почти полное исчезновение офтальмоплегии происходит у 76,5% больных НЗО в течение 2 недель – 1,5 лет (в среднем 4,4 месяца) [39]. У пациентов с реактивацией VZV полное выздоровление при параличе мимических мышц регистрируется реже, чем при параличе Белла [14].

Другие типы поражения

VZV-энцефалит обусловлен поражением крупных и мелких сосудов головного мозга. Раннее развитие энцефалита описано при герпетических высыпаниях в зоне иннервации тройничного нерва. Вирус распространяется по чувствительным волокнам тройничного нерва, которые иннервируют как внечерепные, так и внутричерепные артерии [19, 20]. Для VZV-энцефалита характерны острое или подострое начало, головная боль, нарушения поведения, судорожные приступы и очаговая симптоматика, лихорадка, а при вовлечении мозговых оболочек – ригидность затылочных мышц. Возможны двигательные нарушения (слабость). При наличии иммунодефицита течения болезни утяжеляется [17, 19].

Менингоэнцефалит при НЗ может манифестировать до появления сыпи, одновременно с ней или после. Это осложнение регистрируется редко (0,25% всех случаев НЗ) и обычно протекает в легкой форме [17].

Выявление интратекальных антител к VZV подтвердило возможность поражения ЦНС (в форме менингита или энцефалита) и без герпетических высыпаний [15], хотя случаи VZV-энцефалита при ZSH регистрируются редко [19].

Хорошо известно, что ветряная оспа у детей может осложняться острой мозжечковой атаксией (с тремором или без него). Но описан также и случайocerebellита у 66-летнего мужчины, в ликворе которого определялся умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и ДНК VZV. Через 3 недели в ЦСЖ пациента были выявлены интратекальные IgG к VZV. Другой случай острого cerebellита, вызванного VZV, был описан у иммунокомпетентной женщины средних лет [15].

Одним из наиболее серьезных неврологических осложнений реактивации VZV являются васкулопатии, затрагивающие как крупные, так и мелкие церебральные сосуды [41]. Дело в том, что иннервация церебральных сосудов (сосудов вертебрально-базиллярного бассейна) осуществляется верхними цервикальными нервами [42]. Впервые связь неврологических проявлений HZ с васкулопатией была описана в 1919 г. как поздняя контралатеральная гемиплегия. За этим последовало несколько сообщений об инфарктах полушарий мозга, мозжечка, среднего мозга и варолиева моста после HZ или ветряной оспы [43,44]. Позже была показана вирусная репликация в крупных и мелких артериях пациентов с VZV-васкулопатией [45], проявляющаяся целым рядом симптомов от типичной гемиплегии до головной боли, лихорадки, когнитивных расстройств, транзиторных ишемических атак, височного артериита и местной неврологической недостаточности [44]. Поражение церебральных сосудов при HZ описано и подтверждено на патолого-анатомическом материале [42]. Однако о частоте VZV-васкулопатий судить трудно. Фактами остаются: во-первых, подтвержденная этиологическая роль VZV в развитии острых нарушений мозгового кровообращения, во-вторых, развитие HZ у половины людей старше 85 лет [41]. Наличие связи между этими фактами требует дальнейших исследований.

Клинические проявления васкулопатий очень variabelны: возможны ишемический или геморрагический инсульт, аневризмы, поражение височной артерии, транзиторные ишемические атаки, тромбоз церебральных вен и артерий, прогрессирующие когнитивные нарушения, судорожные припадки и др. [31, 41, 42, 46]. При морфологическом исследовании в адвентиции и интима артерий (а с течением времени и в меди) выявляют инфильтрацию тканей Т-клетками и макрофагами [41]. В пораженных артериях обычно выявляют характерные для герпетической инфекции многоядерные гигантские клетки с внутриядерны-

ми ацидофильными включениями, вирионы, ДНК и антигены VZV [47,48]. VZV-васкулопатии могут манифестировать спустя недели или месяцы после перенесенного HZ или даже ZSH [41].

Описан случай тромбоза латерального синуса, ассоциированный с ZSH. У пациентки отмечались гиперестезия и дизестезия на уровне С2 ипсилатерально пораженному синусу (без высыпаний). Лечение габапентином, ацикловиrom и антикоагулянтами позволило добиться улучшения в течение 3 дней [42].

Исследовано участие VZV в развитии гигантоклеточного артериита (GCA), для которого характерно поражение височных артерий. При исследовании секционного материала антигены VZV выявлялись в 74% артерий с GCA и только в 8% нормальных височных артерий [47]. В группе больных с клиникой GCA без гистологического подтверждения антигены VZV были выявлены в 64% случаев, в то время как при отсутствии клиники и гистологического подтверждения – в 22% [48]. Если VZV задействован в патогенезе GCA хотя бы у части больных, представляется разумным назначение им ацикловира и кортикостероидов. Однако другие исследователи указывали на высокую частоту ложноположительных анализов на антигены VZV. Они обнаруживали антигены VZV лишь в 12% случаев гистологически подтвержденного GCA [49,50]. По мнению Gilden, VZV играет критическую роль в патогенезе GCA по крайней мере у части больных; назначение этим пациентам глюкокортикостероидов (ГКС) без противовирусных препаратов может способствовать реактивации вируса, что ухудшит прогноз [47]. Имеются данные об отсутствии связи между вакцинацией против VZV и риском возникновения GCA, однако само по себе это не исключает этиологической роли VZV [51].

При ZSH возможно поражение внутреннего уха (например, лабиринтит и синдром Меньера) [23].

Считается установленной связь VZV с синдромом Гийена – Барре, однако очень редко описывают предшествующий ему эпизод HZ. Из-за этого возникают сомнения относительно связи этих заболеваний [52]. Исход синдрома Гийена – Барре при перенесенном HZ тем хуже, чем короче интервал между ними (наиболее серьезен прогноз, если между сыпью и возникновением синдрома Гийена – Барре прошло меньше 2 недель) [52].

Диагностика

Для диагностики опоясывающего герпеса можно использовать серологические исследования (ИФА, РНИФ), ПЦР или выращивание вируса на культуре тканей [29]. Подтверждением активности VZV-инфекции может служить любой из сле-

дующих критериев: наличие а/VZV IgM в крови или ЦСЖ, наличие а/VZV IgG в ЦСЖ, выявление ДНК VZV в мононуклеарах крови, в слюне или в ЦСЖ.

а/VZV IgM не вполне специфичны для НЗ, в крови и/или ЦСЖ выявляются редко и циркулируют относительно короткое время (почти всегда исчезают в течение 1,5 месяцев) [16]. По мнению А.С. Казановой и др., анализ выработки а/VZV IgM в культуре мононуклеаров периферической крови больных НЗ на практике также не может быть успешно реализован [2].

а/VZV IgG присутствуют в крови большинства взрослых пациентов, поэтому их выявление подтверждением диагноза не считается [15]. Концентрации а/VZV IgG в сыворотке крови больных НЗ и здоровых доноров достоверно различаются, но их максимальные значения сопоставимы [2].

Высокой чувствительностью обладает метод определения интратекальных а/VZV IgG. Однако необходимость проведения люмбальной пункции существенно ограничивает использование данного метода. При этом анализ спонтанной продукции а/VZV IgG мононуклеарами периферической крови больных *in vitro* с 3-го дня болезни обладает высокой чувствительностью (97,4%) и специфичностью (100%). В случае латентной VZV-инфекции спонтанной продукции а/VZV IgG мононуклеарами периферической крови не обнаружено [2].

При гистологическом исследовании в ганглиях пораженных нервов можно выявить кровоизлияния, отек и лимфоцитарную инфильтрацию на протяжении всего чувствительного нерва. Выраженность этих нарушений коррелирует с интенсивностью боли [53, 54]

Наличие ZSH тоже подтверждается выявлением ДНК VZV в ЦСЖ или мононуклеарах крови, а также выявлением а/VZV IgG в ЦСЖ (тест на IgG более чувствительный) [55]. Однако, по данным Furuta et al., у больных ZSH ДНК VZV в мононуклеарах периферической крови не определяется [32]. В пользу ZSH также свидетельствует лимфоцитоз (иногда с умеренным повышением концентрации белка) в ЦСЖ, однако, во-первых, эти изменения не специфичны для НЗ, а во-вторых, часто даже при развернутой клинике НЗ изменения в ЦСЖ отсутствуют [23].

О субклинической реактивации вируса свидетельствует пятикратное повышение концентрации антител к VZV или выявление ДНК VZV в слюне при отсутствии симптомов болезни [18].

В отсутствие везикул на коже и/или слизистых диагноз «Синдром Рамсея Ханта» подтверждается четырехкратным нарастанием титра антител к VZV или выявлением ДНК VZV в коже в области ушной раковины, мононуклеарах крови, слюне или жидкости среднего уха [15].

У некоторых больных с острым параличом мимических мышц антительный ответ на VZV отсутствует, к тому же ПЦР является более ранним методом диагностики [14]. ПЦР оптимальна для ранней диагностики ZSH у больных острым периферическим параличом мимических мышц, однако в 36% образцов слюны ДНК VZV не обнаруживается даже при обследовании в первые 5 дней болезни [14]. Паралич мимических мышц может проявиться через 2 дня и более после появления сыпи. В таких случаях ДНК VZV выявляется редко (14%). При одновременном появлении паралича мимических мышц и высыпаний ДНК VZV выявляется в 67% случаев [32].

У больных с синдромом Рамсея Ханта и ZSH методом ПЦР можно обнаружить ДНК VZV в 58 – 59% образцов слюны [32]. ДНК VZV определяется в слюне как при наличии высыпаний в области уха, так и при их отсутствии (ZSH), то есть в случае реактивации VZV миграция вируса в орофарингеальный эпителий может не сопровождаться появлением везикул [32]. При наличии только синдрома Рамсея Ханта ДНК VZV была выявлена в слюне у 52% больных, а при наличии только ZSH – у 55% больных. При этом концентрация вирусной ДНК в слюне больных с синдромом Рамсея Ханта при наличии орофарингеальных высыпаний высока [32]. Если герпетические высыпания появляются на несколько дней раньше паралича мимических мышц, то к моменту появления паралича концентрация вируса может снизиться до неопределяемого уровня [32].

У больных с синдромом Рамсея Ханта концентрация вируса в слюне возрастает после появления паралича мимических мышц и достигает максимума к моменту появления высыпаний. Если паралич мимических мышц и высыпания появляются одновременно, то концентрация ДНК VZV либо постепенно снижается, либо, напротив, достигает пика через несколько дней [32]. Корреляция вирусной кинетики с появлением паралича мимических мышц схожа при синдроме Рамсея Ханта и ZSH, а концентрация вирусной ДНК при этих заболеваниях достоверно не отличается [32].

Отсутствие антител к вирусу простого герпеса (а/HSV) считается достаточно надежным признаком ZSH и синдрома Рамсея Ханта у больных, которым первично был выставлен диагноз «Паралич Белла». Поэтому у молодых пациентов с отрицательным анализом ПЦР на ДНК VZV целесообразно исследование а/HSV (оно даст результат раньше, чем больной будет обследован на а/VZV методом парных сывороток) [14].

При подозрении на вирусный энцефалит и у всех больных с признаками поражения черепно-мозговых нервов следует назначать ПЦР в реальном времени на ДНК VZV, а также исследовать

концентрацию IgM и IgG к VZV в цереброспинальной жидкости [19,38]. При инструментальном обследовании больных VZV-энцефалитом можно выявить ишемические или геморрагические инфаркты разного размера в коре и подкорковых структурах [19].

Диагноз VZV-менингоэнцефалита подтверждается выявлением в ЦСЖ плеоцитоза, ДНК VZV и/или а/VZV IgG. Изменения на ЭЭГ неспецифичны, а могут и вовсе отсутствовать [17]. ДНК VZV определяется с первых дней болезни, затем происходит наработка интратекальных а/VZV [19].

Случаи моторной радикулопатии с нормальными результатами МРТ пояснично-крестовой зоны требуют исследования ЦСЖ на ДНК VZV даже при отсутствии герпетических высыпаний [30]. При поражении двигательных нервов наличие сопутствующей онкопатологии (особенно онкогематологических заболеваний) также может быть поводом к обследованию на VZV [30].

При поражении мотонейронов со стороны пораженных групп мышц при электромиографии выявляются характерные изменения (положительные волны и фибрилляции) [16]. При сегментарных моторных нарушениях изменения могут быть выявлены и с помощью МРТ [20].

Из 27 больных с герпетическими высыпаниями и подозрением на радикулит или менингит у 23 (85%) в ЦСЖ определялся лимфоцитарный плеоцитоз [19].

В офтальмологии подтверждению диагноза ZSH способствует исследование водянистой влаги методом ПЦР [34]. В исследовании Kido et al. ДНК VZV была выявлена в высоких концентрациях во всех 8 образцах водянистой влаги, взятых у больных HZO и ZSH. При этом ни у кого из больных не было выявлено значимых повреждений роговицы или глазного дна [56]. Также при офтальмогерпесе возможна ранняя неинвазивная диагностика ZSH методом ПЦР с использованием отделяемого из носа и конъюнктивы [57]. Вспомогательное диагностическое значение может иметь МРТ: описано одностороннее утолщение наружных мышц глаза и глазодвигательного нерва у больной офтальмогерпесом с миозитом наружных мышц глаза, параличом глазодвигательного нерва и передним увеитом [35].

Этиологическая роль VZV при васкулопатиях и миелопатиях (с герпетическими высыпаниями или без них) подтверждается как выявлением антител (IgM и интратекальных IgG), так и выявлением ДНК VZV методом ПЦР в крови или ЦСЖ. ИФА считается более чувствительным методом: по данным Nagel et al., при васкулопатии ДНК VZV в ЦСЖ выявляется только у 30% больных, а IgG в ЦСЖ – у 93% [44]. Все же при длительных корешковых болях без герпетических высыпаний

рекомендовано исследовать ЦСЖ обоими методами [21,31,41].

Наличие ишемии или геморрагий при VZV-васкулопатиях может быть подтверждено с помощью МРТ или КТ, а при ангиографии можно выявить признаки васкулита [31,41]. МРТ-критерием VZV-васкулопатий является выявление глубоко расположенных инфарктов на границе белого и серого вещества. МР-ангиография, кроме того, может выявить фокальный стеноз [60] с полисегментарным сужением любой артерии на ипсилатеральной (по отношению к пораженному dermatому) стороне [41].

Диагноз VZV-миелита подтверждается выявлением в ЦСЖ плеоцитоза, ДНК VZV и/или а/VZV IgG. При проведении МРТ соответствующего отдела позвоночника можно выявить T2 гиперинтенсивные поражения и отек спинного мозга [31].

Лечение

Как и при ветряной оспе, назначение ацикловира больным HZ приводит к снижению вирусной нагрузки уже на 2-е сутки лечения [32, 58]. Однако, по некоторым данным, прием препарата не приводит ни к снижению виремии, ни к уменьшению боли, более того, несмотря на лечение, через месяц от начала болезни уровень виремии при ZSH был достоверно выше, чем при HZ [59]. При ZSH из-за отсутствия сыпи трудно дифференцировать прегерпетические невралгии и герпетическую боль (требующие назначения противовирусной терапии) от постгерпетических невралгий. Могут помочь сведения о давности заболевания (о наличии ПГН можно говорить через 1–3 месяца от момента появления болей), а также наличие или отсутствие ДНК VZV и а/VZV IgM [24].

Исчезновение как ПГН, так и ZSH на фоне внутривенного введения ацикловира говорит в пользу их связи с VZV-ганглионитом. При этом эффективным оказалось только внутривенное введение ацикловира, но не пероральный его прием [28]. Хотя противовирусные препараты могут повлиять на характер ПГН, считается целесообразным применять их при уже возникших ПГН [17].

Больным с VZV-васкулопатиями назначается 2-недельный курс ацикловира внутривенно и таблетированные ГКС в течение недели. При рецидивирующем течении и у больных с иммуносупрессией продолжительность введения препаратов увеличивается [31]. Быстрая диагностика VZV-васкулопатии важна, потому что при этом жизнеугрожающем состоянии (летальность до 25%) назначение ацикловира значительно улучшает прогноз. Обычно назначают 10–15 мг/кг ацикловира внутривенно 3 раза в день в течение 10–14 дней в комбинации с преднизолоном 1 мг/кг внутривенно

но или *per os* в зависимости от тяжести болезни [60]. В большинстве исследований показано улучшение прогноза при назначении ГКС [61].

При VZV-менингоэнцефалите назначается внутривенно ацикловир курсом 2 недели; возможно назначение таблетированных ГКС курсом 1 неделя [17]. ГКС также рекомендованы при первичном VZV-энцефалите и при тяжелом VZV-энцефалите или васкулопатии у иммунокомпетентных больных, но эффективность их использования остается спорной [36].

При сегментарном поражении мотонейронов назначаются 2-недельный курс ацикловира внутривенно и таблетированные ГКС курсом 5–7 дней [17].

При лечении невропатий, вызванных VZV, используются таблетированный ацикловир (валацикловир, фамцикловир) и ГКС [17].

При НЗО раннее начало противовирусной терапии позволяет избежать формирования необратимых изменений в тканях глаза и нарушения зрения [56]. Раннее начало системной противовирусной терапии (поводом для которой может служить выявление ДНК VZV) может предотвратить или свести к минимуму повреждение тканей радужки. Курс лечения должен быть длительным. При системном введении противовирусных препаратов курсом 7 дней (препарат назначался после появления сыпи) исходом заболевания были атрофия радужки и деформация зрачка различной степени [56]. Оптимальным лечением ОАС при НЗО считается комбинация внутривенного ацикловира и ГКС [40]. Лечение должно быть начато в течение 72 ч от начала болезни. Эффективность системного введения ГКС при этом остается спорной [39].

Боли при НЗО могут потребовать назначения наркотических анальгетиков [57].

Заключение

Неврологические проявления реактивации VZV чрезвычайно разнообразны. При этом не всегда очевидна этиологическая связь между болезненным синдромом, моторными нарушениями, поражением ЦНС и НЗ (особенно если он протекает в форме ZSH).

Поводами для обследования на VZV и назначения противовирусных препаратов могут быть:

- 1) односторонняя сегментарная боль, односторонний паралич отдельных групп мышц;
- 2) односторонняя невралгия в области глазной ветви тройничного нерва с поражением глазного яблока и/или наружных мышц глаза;
- 3) односторонняя боль в области уха без признаков среднего отита в сочетании с параличом мимических мышц, гиперакузией или потерей вкуса в передних двух третях языка;

4) острый лабиринтит или синдром Меньера с признаками поражения смежных нервов (особенно лицевого);

5) односторонний паралич мягкого неба, мышц глотки или гортани, особенно в сочетании с болями в ухе или с воспалительной реакцией в гортани [23];

6) длительные корешковые боли;

7) заболевания головного или спинного мозга неясной этиологии, особенно если в ЦСЖ присутствует плеоцитоз [17]. Обследуя пациента с подозрением на инфекцию ЦНС, не следует забывать о возможном сочетании герпес-вирусной инфекции с другими возбудителями [62].

Литература

1. Колпаков, С.Л. Клинические и эпидемиологические закономерности ветряной оспы у взрослых в Приморском крае / С.Л. Колпаков [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. Т. 11, № 3. — С. 32–37.
2. Казанова А.С. Новый метод диагностики инфекции, возникающей вследствие реактивации вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая / А.С. Казанов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 4 (65). — С. 57–60.
3. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ et al. Varicella zoster virus infection. *NatRevDisPrim.* 2015;1:15016.
4. Kennedy PGE, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J. Gen. Virol.* 2015;96(7):1581–1602.
5. Ouwendijk WJ, Choe A, Nagel MA, Gilden D et al. Restricted varicella-zoster virus transcription in human trigeminal ganglia obtained soon after death. *J. Virol.* 2012;86:10203–10206.
6. Galetta KM, Gilden D. Zeroing in on zoster: A tale of many disorders produced by one virus. *J Neurol Sci.* 2015;358(1-2):38-45.
7. John A, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):811-826.
8. Rizzo AC, Ulivi M, Brunelli N, Pepe A et al. A case of Miller Fisher syndrome associated with preceding herpes zoster ophthalmicus. *Muscle & Nerve.* 2017:e15-e16.
9. Максимова МЮ. Неврологические нарушения при опоясывающем герпесе. *Medica mente.* 2017;3(1):21-24.
10. Voloshyna NP, Vasilovskyy VV, Chernenko ME. Etiotropic antiviral chemotherapy in the treatment of herpes zoster. *Ukrainian Neurological Journal.* 2014;(3-4):70-77;
11. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open.* 2014;4(6):e004833.
12. Singh P, Karmacharya S, Rizyal A, Rijal AP. Herpes zoster ophthalmicus with retrobulbar neuritis. *Nepal J Ophthalmol.* 2016;8(15):78-81.
13. Mateyko HB, Antoniuk LV, Ihnatovska SP. Modern ideas about maternal-fetal varicella-zoster viral infection. *Infectious diseases.* 2015;(82):74-78.
14. Furuta Y. Virus – Seronegative Patients with Acute Peripheral Facial Palsy. *Clinical Infectious Diseases.* 2000;30:529-533.
15. Gilden D. Neurological Disease Produced by Varicella Zoster Virus Reactivation Without Rash. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;342:243–253
16. McAllister RK. Thoracic Motor Paralysis Secondary to Zoster Sine Herpete. *Anesthesiology.* 2002;4(97):1009-1011.

17. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018;10:609.
18. Birlea M. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2):22–24.
19. Gregoire SM. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:938–942.
20. Gildea D, Nagel MA, Cohrs RJ. Varicella-zoster. *Handb. Clin. Neurol*. 2014;123:265–283.
21. Blumenthal DT, Shacham-Shmueli E, Bokstein F, Schmid DS et al. Zoster sine herpette: virological verification by detection of anti-VZV IgG antibody in CSF. *Neurology*. 2011;484-485.
22. Chen W-H. Varicella-zoster Virus Infection and Nummular Headache: A Possible Association with Epicranial Neuralgia. *Intern Med*. 2012;51:2439-2441.
23. Lewis G-V. Zoster sine herpette. *British medical journal*. 1958;2(5093):418-421.
24. Kasahara M. A case of zoster sine herpette of the trigeminal nerve. *Bull Tokyo Dent Col*. 2011;52(1):47-51.
25. Drago F. Acute pain and postherpetic neuralgia related to Varicella zoster virus reactivation: Comparison between typical herpes zoster and zoster sine herpette. *Journal of medical virology*. 2019;91:287-295.
26. Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol*. 2017;12:171-193.
27. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:88-93.
28. Wolf J. Chronic active varicella zoster virus infection. *Neurology*. 2012;79:828-829.
29. Lee JY, Ok SJ, Oh CK, Park SK et al. Spinal Arteriovenous Malformation Masquerading Zoster Sine Herpette. *Korean J Pain*. 2013;1(26):72-75.
30. ter Meulen BC. Motor radiculopathy caused by varicella zoster virus without skin lesions ('zoster sine herpette'). *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112:933.
31. Kennedy PGE. Issues in the Treatment of Neurological Conditions Caused by Reactivation of Varicella Zoster Virus (VZV). *Neurotherapeutics*. 2016;13:509–513.
32. Furuta Y. Quantitation of Varicella-Zoster Virus DNA in Patients with Ramsay Hunt Syndrome and Zoster Sine Herpette. *Journal of clinical microbiology*. 2001;8(39):2856–2859.
33. Hon C, Au WY, Cheng VC. Ophthalmic zoster sine herpette presenting as oculomotor palsy after marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2005;90(12 Suppl):EIM04.
34. Chen MJ, Chen KH, Chung YM, Li AF et al. Detection of Varicella-Zoster Virus DNA in the Iris of a Zoster Sine Herpette Patient. *Int J Biomed Sci*. 2006;2(3):302-304.
35. Daswani M, Bhosale N, Shah VM. Rare case of herpes zoster ophthalmicus with orbital myositis, oculomotor nerve palsy and anterior uveitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2017;83(3):365-367.
36. Pisapia R, Rianda A, Mariano A, Testa A et al. Varicella zoster virus infection presenting as isolated diplopia: a case report. *BMC Infect Dis*. 2013;13:138.
37. Chaker N, Bouladi M, Chebil A, Jemmeli M et al. Herpes zoster ophthalmicus associated with abducens palsy. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2014;5:180–182.
38. Borgo CD, Belvisi V, Valli MB, Curra A et al. Diplopia as isolated presentation of varicella zoster central nervous system reactivation. *J Neurovirol*. 2017;23:621–624.
39. Lee CY, Tsai HC, Lee SSS, Chen YS. Orbital apex syndrome: an unusual complication of herpes zoster ophthalmicus. *BMC Infectious Diseases*, 2015;15:33.
40. Arda H, Mirza E, Gumus K, Oner A et al. Orbital apex syndrome in herpes zoster ophthalmicus. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2012;2012:1–4.
41. Nagel MA, Gildea D. Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2014;16:407.
42. Chan J. Lateral sinus thrombosis associated with zoster sine herpette. *American Journal of Otolaryngology*. 2004;25(5):357-360.
43. Hashemi N, Zhang J, Volpi J, Lee AG, Gordon LK. A pox upon your house. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(6):640-643.
44. Bandeira F, Roizenblatt M, Levi GC, de Freitas D, Belfort RJ. Herpes zoster ophthalmicus and varicella zoster virus vasculopathy // *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(2):126-129
45. Nagel MA, Traktinskiy I, Stenmark KR, Frid MG, et al. Varicella-zoster virus vasculopathy: immune characteristics of virus-infected arteries. *Neurology*. 2013;80(1):62-68.
46. Gershon AA, Gershon M. Varicella Zoster Virus and Giant Cell Arteritis. *J.Infect. Dis*. 2016;213:1859–1861.
47. Gildea D, White T, Khmeleva N, Heintzman et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. 2015;84:1948–1955.
48. Nagel MA, White T, Khmeleva N, Rempel A et al. Analysis of Varicella-Zoster Virus in Temporal Arteries Biopsy Positive and Negative for Giant Cell Arteritis. *JAMA Neurol*. 2015;72:1281–1287.
49. Buckingham EM, Foley MA, Grose C, Syed NA et al. Identification of Herpes Zoster-Associated Temporal Arteritis Among Cases of Giant Cell Arteritis. *Am. J. Ophthalmol*. 2018;187:51–60.
50. Pisapia DJ, Lavi E. VZV, temporal arteritis, and clinical practice: False positive immunohistochemical detection due to antibody cross-reactivity. *Exp. Mol. Pathol*. 2016;100:114–115.
51. Lotan I, Steiner I. Giant cell arteritis following varicella zoster vaccination. *J.Neurol. Sci*. 2017;375:158–159.
52. Islam B, Islam Z, GeurtsvanKessel CH, Jahan I et al. Guillain-Barre syndrome following varicella-zoster virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2018;37:511–518.
53. Voloshyna NP, Vasilovskyy VV, Chernenko ME. Etiotropic antiviral chemotherapy in the treatment of herpes zoster. *Ukrainian Neurological Journal*. 2014;(3-4):70-77.
54. Ходак, Л.А. Трудности диагностики болевого синдрома при опоясывающем герпесе у ребенка 16 лет (клиническое наблюдение) / Л.А. Ходак, В.И. Огиенко, А.С. Ходак // *Актуальная инфектология*. – 2019. – № 7(3). – С. 172–174.
55. Kennedy PGE. Zoster sine herpette: It would be rash to ignore it. *Neurology*. 2011;76:416–417.
56. Kido S. Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpette. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:505–508.
57. Goon P. Ophthalmic zoster sine herpette. *Journal of the royal society of medicine*. 2000;93:191-192.
58. Levin MJ. Varicella zoster virus and virus DNA in the blood and oropharynx of people with latent or active varicella zoster virus infections. *J Clin Virol*. 2014;61:487-495.
59. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD006866.
60. Nagel MA, Gildea D. The challenging patient with varicella-zoster virus disease. *Neurol Clin Pract*. 2013;3(2):109-117.
61. Nagel M, Ortiz GA. Does herpes zoster ophthalmicus increase the risk of stroke? *Neurology*. 2010;74(10):788-789.
62. Скрипченко, Н.В. Герпес-вирусы как возможная причина осложненного течения генерализованной менингококковой инфекции (клиническое наблюдение) / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2016. – № 2(8). – С. 105–108.

References

1. Kolpakov SL, Popov AF, Tihonov NYU, Simakova AI i dr. Klinicheskie i epidemiologicheskie zakonomernosti vetryanoy ospy u vzroslyh v primorskom krae. *ZHurnal infektologii*. 2019;3(11):32-37.
2. Kazanova AS, Lavrov VF, Kuzin SN, Ebralidze LK i dr. Novyj metod diagnostiki infekcii, vznikayushchej v sledstvie reaktivacii virusa vetryanoy ospy i opoyasyvayushchego lishaya. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2012;4(65):57-60.
3. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ et al. Varicella zoster virus infection. *NatRevDisPrim*. 2015;1:15016.
4. Kennedy PGE, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J. Gen. Virol*. 2015;96(7):1581 – 1602.
5. Ouwendijk WJ, Choe A, Nagel MA, Gilden D et al. Restricted varicella-zoster virus transcription in human trigeminal ganglia obtained soon after death. *J. Virol*. 2012;86:10203 – 10206.
6. Galetta KM, Gilden D. Zeroing in on zoster: A tale of many disorders produced by one virus. *J Neurol Sci*. 2015;358(1-2):38-45.
7. John A, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):811-826.
8. Rizzo AC, Ulivi M, Brunelli N, Pepe A et al. A case of Miller Fisher syndrome associated with preceding herpes zoster ophthalmicus. *Muscle & Nerve*. 2017:e15-e16.
9. Maksimova MYU. Nevrologicheskie narusheniya pri opoyasyvayushchem gerpese. *Medica mente*. 2017;3(1):21-24.
10. Voloshyna NP, Vasilovskyy VV, Chernenko ME. Etiotropic antiviral chemotherapy in the treatment of herpes zoster. *Ukrainian Neurological Journal*. 2014;(3-4):70-77;
11. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833.
12. Singh P, Karmacharya S, Rizyal A, Rijal AP. Herpes zoster ophthalmicus with retrobulbar neuritis. *Nepal J Ophthalmol*. 2016;8(15):78-81.
13. Mateyko HB, Antoniuk LV, Ihnatovska SP. Modern ideas about maternal-fetal varicella-zoster viral infection. *Infectious diseases*. 2015;(82):74-78.
14. Furuta Y. Virus – Seronegative Patients with Acute Peripheral Facial Palsy. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30:529-533.
15. Gilden D. Neurological Disease Produced by Varicella Zoster Virus Reactivation Without Rash. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;342:243 – 253
16. McAllister RK. Thoracic Motor Paralysis Secondary to Zoster Sine Herpete. *Anesthesiology*. 2002;4(97):1009-1011.
17. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018;10:609.
18. Birlea M. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2):22 – 24.
19. Gregoire SM. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:938 – 942.
20. Gilden D, Nagel MA, Cohrs RJ. Varicella-zoster. *Handb. Clin. Neurol*. 2014;123:265 – 283.
21. Blumenthal DT, Shacham-Shmueli E, Bokstein F, Schmid DS et al. Zoster sine herpete: virological verification by detection of anti-VZV IgG antibody in CSF. *Neurology*. 2011;484-485.
22. Chen W-H. Varicella-zoster Virus Infection and Nummular Headache: A Possible Association with Epicranial Neuralgia. *Intern Med*. 2012;51:2439-2441.
23. Lewis G-V. Zoster sine herpete. *British medical journal*. 1958;2(5093):418-421.
24. Kasahara M. A case of zoster sine herpete of the trigeminal nerve. *Bull Tokyo Dent Col*. 2011;52(1):47-51.
25. Drago F. Acute pain and postherpetic neuralgia related to Varicella zoster virus reactivation: Comparison between typical herpes zoster and zoster sine herpete. *Journal of medical virology*. 2019;91:287-295.
26. Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol*. 2017;12:171-193.
27. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:88-93.
28. Wolf J. Chronic active varicella zoster virus infection. *Neurology*. 2012;79:828-829.
29. Lee JY, Ok SJ, Oh CK, Park SK et al. Spinal Arteriovenous Malformation Masquerading Zoster Sine Herpete. *Korean J Pain*. 2013;1(26):72-75.
30. ter Meulen BC. Motor radiculopathy caused by varicella zoster virus without skin lesions ('zoster sine herpete'). *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112:933.
31. Kennedy PGE. Issues in the Treatment of Neurological Conditions Caused by Reactivation of Varicella Zoster Virus (VZV). *Neurotherapeutics*. 2016;13:509 – 513.
32. Furuta Y. Quantitation of Varicella-Zoster Virus DNA in Patients with Ramsay Hunt Syndrome and Zoster Sine Herpete. *Journal of clinical microbiology*. 2001;8(39):2856 – 2859.
33. Hon C, Au WY, Cheng VC. Ophthalmic zoster sine herpete presenting as oculomotor palsy after marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2005;90(12 Suppl):EIM04.
34. Chen MJ, Chen KH, Chung YM, Li AF et al. Detection of Varicella-Zoster Virus DNA in the Iris of a Zoster Sine Herpete Patient. *Int J Biomed Sci*. 2006;2(3):302-304.
35. Daswani M, Bhosale N, Shah VM. Rare case of herpes zoster ophthalmicus with orbital myositis, oculomotor nerve palsy and anterior uveitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2017;83(3):365-367.
36. Pisapia R, Rianda A, Mariano A, Testa A et al. Varicella zoster virus infection presenting as isolated diplopia: a case report. *BMC Infect Dis*. 2013;13:138.
37. Chaker N, Bouladi M, Chebil A, Jemmeli M et al. Herpes zoster ophthalmicus associated with abducens palsy. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2014;5:180 – 182.
38. Borgo CD, Belvisi V, Valli MB, Curra A et al. Diplopia as isolated presentation of varicella zoster central nervous system reactivation. *J Neurovirol*. 2017;23:621 – 624.
39. Lee CY, Tsai HC, Lee SSJ, Chen YS. Orbital apex syndrome: an unusual complication of herpes zoster ophthalmicus. *BMC Infectious Diseases*, 2015;15:33.
40. Arda H, Mirza E, Gumus K, Oner A et al. Orbital apex syndrome in herpes zoster ophthalmicus. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2012;2012:1 – 4.
41. Nagel, MA, Gilden D. Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2014;16:407.
42. Chan J. Lateral sinus thrombosis associated with zoster sine herpete. *American Journal of Otolaryngology*. 2004;25(5):357-360.
43. Hashemi N, Zhang J, Volpi J, Lee AG, Gordon LK. A pox upon your house. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(6):640-643.
44. Bandeira F, Roizenblatt M, Levi GC, de Freitas D, Belfort RJ. Herpes zoster ophthalmicus and varicella zoster virus vasculopathy // *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(2):126-129
45. Nagel MA, Traktinskiy I, Stenmark KR, Frid MG, et al. Varicella-zoster virus vasculopathy: immune characteristics of virus-infected arteries. *Neurology*. 2013;80(1):62-68.
46. Gershon AA, Gershon M. Varicella Zoster Virus and Giant Cell Arteritis. *J.Infect. Dis*. 2016;213:1859 – 1861.

47. Gildea D, White T, Khmeleva N, Heintzman et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. 2015;84:1948–1955.
48. Nagel MA, White T, Khmeleva N, Rempel A et al. Analysis of Varicella-Zoster Virus in Temporal Arteries Biopsy Positive and Negative for Giant Cell Arteritis. *JAMA Neurol*. 2015;72:1281–1287.
49. Buckingham EM, Foley MA, Grose C, Syed NA et al. Identification of Herpes Zoster-Associated Temporal Arteritis Among Cases of Giant Cell Arteritis. *Am. J. Ophthalmol*. 2018;187:51–60.
50. Pisapia DJ, Lavi E. VZV, temporal arteritis, and clinical practice: False positive immunohistochemical detection due to antibody cross-reactivity. *Exp. Mol. Pathol*. 2016;100:114–115.
51. Lotan I, Steiner I. Giant cell arteritis following varicella zoster vaccination. *J. Neurol. Sci*. 2017;375:158–159.
52. Islam B, Islam Z, GeurtsvanKessel CH, Jahan I et al. Guillain-Barre syndrome following varicella-zoster virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2018;37:511–518.
53. Voloshyna NP, Vasilovskyy VV, Chernenko ME. Etiotropic antiviral chemotherapy in the treatment of herpes zoster. *Ukrainian Neurological Journal*. 2014;(3-4):70-77.
54. Hodak LA, Ogienko VI, Hodak AS. Trudnosti diagnostiki bolevoogo sindroma pri opoyasyvayushchem gerpese u rebenka 16 let (klinicheskoe nablyudenie). *Aktual'naya infektologiya*. 2019;7(3):172-174.
55. Kennedy PGE. Zoster sine herpette: It would be rash to ignore it. *Neurology*. 2011;76:416–417.
56. Kido S. Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpette. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:505–508.
57. Goon P. Ophthalmic zoster sine herpette. *Journal of the royal society of medicine*. 2000;93:191-192.
58. Levin MJ. Varicella zoster virus and virus DNA in the blood and oropharynx of people with latent or active varicella zoster virus infections. *J Clin Virol*. 2014;61:487-495.
59. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD006866.
60. Nagel MA, Gildea D. The challenging patient with varicella-zoster virus disease. *Neurol Clin Pract*. 2013;3(2):109-17.
61. Nagel M, Ortiz GA. Does herpes zoster ophthalmicus increase the risk of stroke? *Neurology*. 2010;74(10):788-789.
62. Skripchenko NV, Vil'nic AA, Drap AS, Ivashchenko IA. Gerpes-virusy kak vozmozhnaya prichina oslozhnennogo techeniya generalizovannoj meningokokkovoj infekcii (klinicheskoe nablyudenie). *ZHurnal infektologii*. 2016;2(8):105-108.

Авторский коллектив:

Рюмин Александр Михайлович — доцент кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(831)421-50-69; e-mail: selelarion@mail.ru

Собчак Девора Михайловна — профессор кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(831)248-80-09; e-mail: sobchak_devora@mail.ru

Отмахова Ирина Ангреевна — доцент кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(831)421-50-69; e-mail: otmakhovaia@gmail.com

Сабурова Оксана Ангреевна — аспирант кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: 8(831)248-80-09; e-mail: saburova.oxani@yandex.ru