

УДК 616–085:616.98.578.825"312"

О.Г. Андрєєва¹, А.О. Руденко¹, Т.Г. Берестова^{1,2}, Н.С. Руденко²

ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ В СУЧАНИХ УМОВАХ

¹ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України", м. Київ²МЦ "Національний авіаційний університет", м. Київ

Проаналізовані клінічні зміни уражень нервової системи на фоні активації та персистенції герпесвірусної інфекції у 120 хворих. Співставлені результати лікування хворих за різними схемами та різними препаратами.

Ключові слова: герпесвірусні інфекції, герпетична інфекція, герпесвірусні ураження.

Герпесвірусні інфекції належать до найбільш розповсюджених вірусних захворювань людини. За даними ВООЗ, захворювання, пов'язані з вірусом простого герпесу, займають друге місце (15,8%) після грипу (35,8%), як причина смерті від вірусних інфекцій [1]. Незважаючи на те, що від ідентифікації герпесвірусних нозологій минув значний час та відмічають значні досягнення в лікувальному процесі як основної патології, так і її ускладнень, існує низка причин, що заставляють вважати пошук методів лікування герпесвірусних інфекцій (ГВІ) актуальним. До таких причин можна віднести надзвичайну поширеність інфекції, 100-відсоткову вірулентність, досить високу смертність, особливо при нейроускладненнях, а також нові погляди на природу і механізми захворювання, що, в свою чергу, надає можливість знаходити все більш оптимальні методи лікування герпесвірусної інфекції [5, 6, 9, 10, 12, 15]. В теперішній час створено цілий ряд ефективних хіміотерапевтичних препаратів, маючих протигерпетичну активність [2, 3, 13]. Клінічний досвід їх застосування показав, що ацикловір, ганцикловір, арбідол, фоскарнет, валацикловір, фамцикловір, швидко та ефективно купуючи гострі прояви герпетичної інфекції, не запобігають повторного рецидування хронічної герпетичної інфекції [4, 7, 11, 16]. При герпесвірусній інфекції, як і при інших хронічних захворюваннях з подовженою персистенцією вірусу, розвиваються імунодефіцитні стани, обумовлені недостатністю різноманітних ланцюгів імунної системи.

Для підвищення ефективності лікування в схеми терапії необхідно включати імунобіологічні препарати [14, 17, 18]. В комплексі лікування герпесвірусних уражень нервової системи слід застосовувати імунозамісні препарати (біовен, імуноглобулін людський нормальний).

Герпетична інфекція, маючи вірусну природу, характеризується внутрішньоклітинними змінами ураження, головним чином прозапальних систем та імунологічних процесів. Пошук нових підходів до лікування ГВІ і її загрозливих ускладнень спрямований на можливість захистити клітини від проникнення вірусів, зміцнивши мембрану і зменшивши її проникність. Виходячи з того, що безпосередній вплив антигерпетичних засобів на різні стадії життя вірусів, не мають достатнього ефекту в межах своєї допустимої токсичності для інших клітин, виникла ідея посилення дії антигерпетичних засобів, зміцнивши клітинні механізми захисту, що потребує подальшого дослідження як перспективний шлях боротьби з ГВІ. В зв'язку з вищенаведеним, ми зосередили свою увагу на вивченні терапевтичної ефективності при герпесвірусних ураженнях нервової системи препарату з групи лектинів [8] — лективіру.

Кінцевою метою будь-яких досліджень у клінічній медицині є підвищення ефективності діагностики та лікування. У цьому аспекті вивчення сучасної клінічної картини, імунологічних змін при таких складних у патогенетичному відношенні захворюваннях, якими є герпесвірусні ураження нервової системи, нам уявляється дуже важливим. В основу даного дослідження ми поклали робочу гіпотезу про те, що клініко- імунологічні зрушення відіграють визначну роль в патогенезі уражень нервової системи герпесвірусної етіології.

Мета роботи: вивчити особливості клінічного перебігу, даних неврологічного статусу, а також оцінити ефективність фармакотерапії при ураженнях нервової системи герпесвірусами.

Матеріали та методи

Під наглядом було 120 хворих з ураженням нервової системи. Ефективність терапії підтверджувалась даними лабораторного дослідження: серологічними та молекулярно-біологічними методами, а також було проведено МРТ-дослідження головного мозку у 68 хворих.

Результати та їх обговорення

Було обстежено 120 хворих з ураженнями нервової системи, спричинених вірусами родини

© О.Г. Андрєєва, А.О. Руденко, Т.Г. Берестова, Н.С. Руденко

герпесу, з них 80 — в стадії активації та 40 — персистенції, віком від 14 до 64 років. Діагноз у всіх хворих був верифікований методами ІФА та ПЛР. Хворі були поділені на наступні групи по 20 осіб: перша група хворих одержувала лективір без застосування специфічних протівірусних препаратів, друга група хворих — лективір із застосуванням ацикловірів або ганцикловіру, третя — ацикловір в середньо терапевтичних дозах внутрішньовенно, четверта — ганцикловір в середньо терапевтичних дозах внутрішньовенно. Всі віруси знаходились в стадії активації.

П'ята група хворих — одержувала лективір без застосування специфічних протівірусних препаратів. Шоста група хворих — імуномодуючу терапію (поліоксидоній) без лективіру та без застосування специфічних протівірусних препаратів. Всі віруси знаходились в стадії персистенції. Таким чином, 60 хворим на ураження нервової системи герпесвірусної етіології в комплексній терапії призначали лективір, 60 хворих склали групу контролю.

Вікові коливання були незначними, тому що більшість обстежених були юнацького, молодого і середнього віку. Всі віруси частіше викликали захворювання у жінок, ніж у чоловіків, статистично достовірної залежності між статтю та етіологічним чинником нами не встановлено ($p > 0,05$). По залученню в патологічний процес структур центральної та периферійної нервової системи найчастіше зустрічались такі клінічні форми: арахноенцефаліт (32,5%), арахноїдіт (18,75%), розсіяний енцефаломієліт (21,25%), енцефаліт (11,25%) — в стадії активації; та арахноенцефаліт (50%), арахноїдіт (20%), розсіяний енцефаломієліт (17,5%), енцефалополінейропатія (5%), енцефаліт (2,5%), полінейропатія (2,5%), менінгоенцефаліт (2,5%) — в стадії персистенції. Тяжкий перебіг спостерігався у 33 хворих (27,5%), середньотяжкий — у 87 (72,5%). Легкого перебігу у наших хворих не зареєстровано. Статистично достовірної залежності тяжкості хвороби від етіологічного чинника не встановлено ($p > 0,05$). За темпами розвитку хвороби в стадії активації та реактивації гострий процес був у 27 хворих (34%), підгострий у 8 (10%), хронічний у 45 (56%); в стадії персистенції — гострий у 5 хворих (12,5%), підгострий у 7 (17,5%), хронічний у 28 (70%). Статистично достовірної залежності між етіологічним чинником та гостротою перебігу не встановлено ($p > 0,05$). При надходженні до стаціонару більшість хворих скаржились на головний біль — 71 з 120 хворих (59,1%), запаморочення —

64 (53,3%), загальну слабкість — 94 (78,3%), хиткість при ходьбі — 75 (62,5%), зниження м'язової сили — 54 (45%), порушення зору — 36 (30%), парестезії — 23 (19,1%), підвищення температури тіла до субфебрильних показників — 15 (12,5%), м'язевий біль — 7 (5,83%), порушення сну — 11 (9,1%), порушення функції тазових органів — 9 (7,5%), зниження пам'яті — 5 (4,16%), шум у вухах — 6 (5%), зниження апетиту — 2 (1,66%), біль в суглобах — 3 (2,5%). З метою клінічної оцінки ефективності лікування хворих була порівняна динаміка основних клінічних та неврологічних ознак та проведене динамічне імунологічне дослідження.

Проаналізувавши клінічний перебіг хвороби, можна відзначити, що в групах, де була активація вірусів родини герпесу, спостерігається достовірне зменшення тривалості в днях таких симптомів: загальної слабкості в першій групі хворих, де був призначений лективір, як монопрепарат, тривалість була меншою ($9,65 \pm 1,51$), ніж в другій, де лективір призначався з протівірусними препаратами ($15,70 \pm 1,7$) та в четвертій групі, де хворі приймали ганцикловір ($17,5 \pm 3,80$) $p < 0,05$. Загальна слабкість достовірно швидше зникала в першій групі, ніж в третій, де хворі приймали ацикловір та четвертій групах на 15 день стаціонарного лікування $p < 0,05$. Частота порушення симптому конвергенції в першій групі хворих, які приймали тільки лективір була меншою ($7,35 \pm 2,01$), ніж в другій групі, в якій лективір приймався з специфічними протівірусними препаратами ($15,05 \pm 2,18$) $p < 0,05$. Тривалість симптому ністагму в першій групі була статистично коротше ($8,65 \pm 1,69$), ніж в другій групі ($16,55 \pm 2,32$), а також швидше зникала на 10, 15 день перебування в стаціонарі $p < 0,05$. Тривалість підвищення чи зниження сухожильних рефлексів в першій групі була ($14,75 \pm 2,01$), в другій ($24,25 \pm 2,13$), в четвертій ($25,10 \pm 4,74$), а також цей симптом швидше зникав в першій групі на 15 день лікування, ніж в другій групі $p < 0,05$. Хитання в позі Ромберга в першій групі ($10,95 \pm 1,82$) швидше зникало, ніж в другій ($21,30 \pm 2,81$) та в четвертій ($20,90 \pm 3,42$) $p < 0,05$. Частота реєстрації розладів при виконанні проби Ромберга достовірно швидше зникала на 15-й день лікування в першій групі, ніж в другій $p < 0,05$. Тривалість інтенції чи МПМ при пальценосовій пробі в першій групі дорівнювала ($6,70 \pm 1,82$), тоді як в третій групі тривалість цього показника була ($15,45 \pm 3,27$) і реєстрація цих розладів коротше була в першій групі, ніж в третій на 10, 15 день стаціонарного лікування $p < 0,05$. При розгляді ре-

зультатів впливу лективіру на перебіг захворювання, виявлялось чітке зменшення тривалості на 3–5 діб основних клінічних і неврологічних симптомів та знаходження у стаціонарі.

В групах, де була персистенція вірусів родини герпесу, не спостерігається достовірне зменшення тривалості в днях таких симптомів, але в клініці відмічаються деякі особливості в течії деяких неврологічних симптомів, таких як частота порушень сухожильних рефлексів, що швидше зникала в VI групі, ніж в V групі на 15 день стаціонарного лікування, частота реєстрації розладів при виконанні пальце-носової проби також швидше зникала в VI групі, ніж в V групі на — 15 день стаціонарного лікування. Таким чином, в стадії персистенції між лікуванням хворих лективіром або імуномодуючими препаратами, клінічно, статистично достовірної різниці не виявлено.

Зміни у загальному аналізі крові в стадії активації проявлялись виникненням лімфоцитоза у 28 хворих (35%). Слід зазначити, що вказані зміни у 20 хворих (25%) виявлялись на 7–10 день перебування в стаціонарі. Лейкоцитоз виявився у 25 хворих (31,25%). З боку “червоної крові” у більшості хворих відхилень не було, у 10% хворих відзначалась анемія, та у 3% — тромбоцитопенія. Зміни у показниках печінкових проб в стадії активації відмічено у 10 хворих (12,5%), вони характеризувались підвищенням активності АлАт, АсАТ. У 2 хворих (2,5%) спостерігалось збільшення рівню білірубіна. Слід відзначити, що вказані зміни у 5 хворих (6,25%) виявлялись на 10–14 день перебування в стаціонарі. Можливо, це пов'язано із застосуванням гепатотоксичних ліків, насамперед, протівірусних препаратів.

При лабораторному дослідженні ліквору у більшості хворих змін не виявлено. Лише у 1 хворого на менінгоенцефаліт відмічався плеоцитоз на рівні 360 клітин, переважали лімфоцити (88%). Рівень білку, глюкози та іонів хлору в лікворі у хворого був у межах норми.

В стадії персистенції зміни у загальному аналізі крові проявлялись виникненням лімфоцитоза у 16 хворих (40%). Слід зазначити, що вказані зміни у 2 хворих (5%) виявлялись на 7–10 день перебування в стаціонарі.

Лейкоцитоз виявився у 8 хворих (20%). З боку “червоної крові” у більшості хворих відхилень не було, у 5 хворих (12,5%) відзначалась анемія, та у 2 хворих (5%) — тромбоцитопенія. Зміни у показниках печінкових проб відмічено у 12 хворих в стадії персистенції (30%), вони характеризувались

підвищенням активності АлАт, АсАТ. У 2 хворих (5%) спостерігалось збільшення рівню білірубіна. Слід відзначити, що вказані зміни у 9 хворих (22,5%) виявлялись на 10–14 день перебування в стаціонарі.

Поряд із клінічним обстеженням 68 хворим проведено МРТ-дослідження головного мозку і у 7 — головного і спинного мозку, що дозволило вивчити зміни мозкової речовини, оболонок, шлуночкової системи, зовнішніх лікворних просторів і проводити динамічне спостереження за перебігом патологічного процесу. У 26 хворих виявлені гіперінтенсивні вогнища по T2W, гіпоінтенсивні по T1W субкортикально, перивентрикулярно, в проекції базальних ядер, зведення, стовбура, півкуль мозочка, білій речовині скроневої, тім'яної, лобної ділянок, у 2 — ущільнення оболонок мозку, атрофію мозкової речовини у вигляді розширення оболонкових просторів, цистерн латеральних та міжпівкульових щілин, зокрема у 22 пацієнтів були поодинокі вогнища і у 8 — декілька (до 7). У 4 хворих вогнища розташовувались у стовбурі мозку, у 3-х хворих — в шийному відділі спинного мозку. У 4-х хворих виявлені гіперінтенсивні по T2W і T1W вогнища. У 3-х хворих виявлені ізоінтенсивні на T1W мозку з гіперінтенсивним сигналом вогнища. У 2-х хворих з гострим перебігом арахноенцефаліту та арахноїдиту виявлені ознаки об'ємного процесу. При цитомегаловірусному енцефаліті вогнища частіше розташовувались паравентрикулярно в білій речовині лобної, тім'яної, скроневої ділянок, при герпетичному — ближче до кори. При EBV-інфекції відмічалась асиметрія шлуночків і погана диференціація сірої і білої речовини в 3 випадках, не було зміщення серединних структур. У хворих з підгострим та хронічним перебігом, які звернулись у клініку через декілька місяців або років від початку захворювання, знаходили гіпоінтенсивні вогнища в режимі T1W і гіперінтенсивні в режимі T2W численні чи поодинокі розмірами 0,2–1,8 см.

Крім того, виявлялись поодинокі вогнища демієлінізації у 17 в білій речовині субкортикально, перивентрикулярно, в проекції базальних ядер, мозочка, мозолистого тіла, моста, у 3 — атрофія мозкової речовини у вигляді розширення оболонкових просторів, цистерн латеральних та міжпівкульових щілин, розширення шлуночків (іноді — асиметричне). У 2 хворих спостерігались арахноїдальні кісти в скронево-базальних ділянках, у 3 — глибокі звапнення в лобних ділянках головного мозку, асиметричне розширення бокових

шлуночків і кортикальна атрофія мозку, і розширення субарахноїдальних просторів у 15 хворих, що свідчило про арахноїдит. Треба відзначити, що локалізація уражень при МРТ-дослідженні не завжди співпадала з клінічними неврологічними симптомами, тобто спостерігалась клініко-томографічна дисоціація. Іноді визначались клінічно "німі" вогнища ураження мозкової речовини, яким не було відповідностей у клінічній картині. Поряд з цим, у 12 хворих змін на МРТ не знайдено, хоча більшість з них мали симптоми вогнищового ураження ЦНС.

Після лікування у хворих спостерігаються наступні зміни зі сторони вірусологічної активності: в першій групі на момент госпіталізації у 20 хворих вірусна активність була виявлена 100%, а при виписці зі стаціонару — у 5 хворих залишались позитивні ПЛР або IgM (+); в другій групі — при виписці зі стаціонару — у 3 залишився позитивний залишались позитивні ПЛР або IgM (+); в третій групі — у 5 залишались позитивні ПЛР або IgM (+); в четвертій групі — у 3 залишались позитивні ПЛР або IgM (+).

Таким чином, ефективність терапії підтверджувалась даними лабораторного дослідження, а саме зміною початкового позитивного показника ПЛР в крові чи лікворі на негативний на час виписки, а також зникненням специфічних IgM до герпесвірусів.

Висновки

1. Застосування препарату лективір, в якості монотерапії, в стадії активації, сприяє більш швидкому усуненню вогнищової симптоматики, зменшенню загальної слабкості, частоти пору-

шення конвергенції, тривалості симптому ністагму, тривалості підвищення чи зниження сухожильних рефлексів, хитання в позі Ромберга, тривалості інтенції чи МПМ при пальце-носовій пробі та знаходження хворих у стаціонарі. Застосування лективіру дозволяє скоротити обсяги і тривалість дезінтоксикаційної та патогенетичної терапії.

2. Після лікування у хворих спостерігаються наступні зміни зі сторони вірусологічної активності: в першій групі на момент госпіталізації у 20 хворих вірусна активність була виявлена 100%, а при виписці зі стаціонару — у 5 хворих залишались позитивні ПЛР або IgM (+); в другій групі — при виписці зі стаціонару — у 3 залишився позитивний залишались позитивні ПЛР або IgM (+); в третій групі — у 5 залишались позитивні ПЛР або IgM (+); в четвертій групі — у 3 залишались позитивні ПЛР або IgM (+).

3. При застосуванні препарату лективір, як монотерапії, в стадії персистенції не спостерігалось достовірного зменшення тривалості в днях цих симптомів, але відмічались особливості в течії деяких неврологічних симптомів, таких, як частота порушень сухожильних рефлексів, що швидше зникала в VI групі, ніж в V, на 15 день стаціонарного лікування, частота реєстрації розладів при виконанні пальце-носової проби також швидше зникала в VI групі, ніж в V на 15 день стаціонарного лікування. Таким чином, в стадії персистенції між лікуванням хворих лективіром або імуномодуючими препаратами, клінічно, статистичної достовірності не виявлено.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Возіанова Ж.І.* Інфекційні і паразитарні хвороби / Ж.І. Возіанова. — Київ: Здоров'я, 2001. — Т. 2. — С. 538–542.
2. Влияние препарата "Як тон" на показатели системы иммунитета / Е.А. Ракша-Слюсарева, И.Ю. Яковлева, И.С. Чекман [и др.] // Спорт. мед. — 2005. — № 1. — С. 144–147.
3. Вивчення антимікробної активності нової комбінованої мазі з амікацином / С.М. Дроговоз, І.Л. Дикий, Я.О. Бутко, А.В. Гаркавчук // Вісн. фармації. — 2007. — № 1. — С. 69–72.
4. Выявление ВПГ на разных стадиях генитальной герпетической инфекции с помощью моноклональных антител / Е.Б. Никитина, Р.Р. Климова, В.И. Кулагин, А.А. Куц // ИППП. — 2000. — № 4. — С. 17–21.
5. *Вяльцева Ю.В.* Роль апоптозу при інфекційних хворобах / Ю.В. Вяльцева // Інфекц. хвороби. — 2007. — № 1. — С. 57–63.
6. *Гридіна Т.Л.* Противирусні властивості офіціальних препаратів декаметоксину, етонію та унітіолу по відношенню до вірусів грипу та простого герпесу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеню канд. біох. наук : спец. 03.00.06 / Т.Л. Гридіна. — Київ, 2008. — 20 с.
7. *Завіднюк Н.В.* Лікувальна ефективність індукторів інтерферонування у хворих на оперізувальний герпес і вітряну віспу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеню канд. мед. наук : спец. 14.01.13 / Н.В. Завіднюк. — Київ, 2006. — 20 с.
8. *Карпова І.С.* Лектини лікарських рослин в діагностиці та корекції патологічних станів людини. 2008.
9. *Маричев І.Л.* Інфікованість герпесвірусами військовослужбовців / І.Л. Маричев // Військ. мед. Укр. — 2005. — Т. 5, № 1. — С. 57–61.
10. *Маричев І.Л.* Ураження герпесвірусами органів респіраторного тракту / І.Л. Маричев // Військ. мед. Укр. — 2006. — Т. 6, № 1–2. — С. 93–96.
11. Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA / А.А. Халдин, М.А. Самгин, Д.В. Баскакова, А.Н. Васильев // Герпес. — 2007 — № 2 — С. 4–10.
12. Определение степени активности персистирующей герпесвирусной инфекции человека / Е.А. Куликова, С.И. Кандзюба, Л.А. Попова [и др.] // Клін. мед. — 2007. — № 4. — С. 66–69.

13. Протигерпетична дія молекулярного комплексу РНК-ти-лорон у культурі клітин / О.І. Скроцька, Н.М. Жолобак, С.В. Антоненко [та ін.] // Мікробіол. журн. — 2007. — Т. 69, № 3. — С. 62–68.
14. Immunogenicity of a two-dose regime of varicella vaccine in children with cancers / Leung T.F., Li C.K., Hung E.C. [et al.] // Eur.J. Haematol. — 2004. — Vol. 72. — P. 353–357.
15. Koelle D.M. Herpes simplex: insights on pathogenesis and possible vaccines / D.M. Koelle, L. Corey // Ann. Rev. Med. — 2008. — Vol. 59. — P. 381–395.
16. Schmitz F.-J. Ceferim in der antimikrobiellen Therapie. Eine Bestandsaufnahme / F.-J. Schmitz // Arzneimitteltherapie. — 2006. — Vol. 24, N 7. — P. 241–247.
17. Singh N. Late-onset cytomegalovirus disease as a significant complication in organ transplant recipients receiving antiviral prophylaxis: a call to heed mounting evidence/Singh N. // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 40. — P. 704–708.
18. Vaccine, development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee / Arvin A.M., Fast P., Myers M., Plotkin S., Rabinovich R. // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 155. — P. 891–896.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Е.Г. Андреева¹, А.А. Руденко¹, Т.Г. Берестовая^{1,2}, Н.С. Руденко²

¹ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины”, г. Киев

²МЦ “Национальный авиационный университет”, г. Киев

Проанализированы клинические изменения поражений нервной системы на фоне активации и персистенции герпесвирусной инфекции у 120 больных. Сопоставлены результаты лечения больных по разным схемам и различными препаратами.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, герпетическая инфекция, герпесвирусные поражения.

HERPESVIRUS INFECTIONS TREATMENT IN MODERN CONDITIONS

O.G. Andreyeva¹, A.A. Rudenko¹, T.G. Berestovaya^{1,2}, N.S. Rudenko²

¹SI “The L.V. Gromashevsky institute of epidemiology and infectious diseases of AMS of Ukraine”, Kyiv

²MC “National aviation university”, Kyiv

Clinical changes of Nervous System affections against the background of Herpesvirus activation and persistence were analyzed in 120 patients. Compares the results of treatment of patients with different schemes and different drugs.

Key words: Herpesvirus infections, herpes infection, herpesvirus affections

Рецензент: д. мед. н В.І. Матяш