Clinical and Experimental Immunology, 139: 379-394.
2. *Charlesworth EN.* Urticaria and angioederma: a clinical spectrum. Ann Allergy Asthma Immunol. 1996 Jun; 76(6): 484-95.
3. *Koplan A.* Urticaria and angioderma. In: Allergy. Principles and Practice. Ed.by E. Middleton, Ch E Reed, E.F. Ellis et ol. 5th ed. «Mosby_ Year Book, Inc.» St.lonis, 1998, p. 1104-1122.
4. *Rebecca S.* Grucnalla Cinical assessment of drug-induced disease Lancet. 2000, 356; S.1505-1511.
5. *Рой Паттерсон, Леслим К.Грэмму, Пол А.Гринбергу.* Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Гэотар медицины. Москва 2000. С.313-412.
6. Всемирная организация по аллергии: Руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы. Под ред. SG. O. Janasson Tari и Haantela. Аллергология и иммунология. 2005, т.6 № 1. С. 81-91.
7. *С.Б. Хацкель* «Аллергология в схемах и таблицах» Санкт-Питербург. Спец.Лит.- 2000.
8. *С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.П. Гришило.* «Диагностика и лечение аллергии к стоматологическим, ортопедическим материалам».
9. Клінічна імунологія, алергологія, інсектологія. Спецвипуск №2.- 2014.

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ВИКЛАДАННЯ АЛЕРГОЛОГІЇ ЛІКАРЯМ СТОМАТОЛОГАМ

Дитятковська Є.М

Дніпропетровский медичний інститут традиційної і нетрадиційної терапії

Стаття присвячена концепції викладання алергології студентам стоматологічного факультету. Представлено поширеність головних алергічних захворювань в світі, Україні та місті Дніпропетровськ. Наведені особливості алергологічного анамнезу при різноманітній сенсибілізації. Систематизовані перехресні властивості медикаментозних препаратів та харчових продуктів з медикаментами. Наведена диференційна діагностика алергічних захворювань порожнини рота. Розроблений алгоритм надання медичної допомоги при ургентних станах у алергології.

Ключові слова: алергія, медикаментозна алергія, стоматологія.

SUMMARY

MAIN PRINCIPLES OF TEACHING ALLERGOLOGY TO STOMATOLOGY STUDENTS

Dytyatkovs`ka E. M.

Dnipropetrovsk medical institute of traditional and alternative medicine

The article deals with the concept of teaching allergology to stomatology’s to students. There is shown the incidence of the main allergic diseases in the world, Ukraine, city of Dnipropetrovsk, peculiarities of allergologic anamnesis within different types of sensitization. There are summarized the cross- features of drugs and food products with drugs. There is aggregated the differential diagnosis of mouth cavity allergic diseases. The algorithm of providing medical aid at the emergency states in allergologic department is composed.

Key words: Allergology, drag allergy, stomatology.

УДК 616.833.15-022.7:578.825.1

РЕФРАКТЕРНА АТИПОВА ТРИГЕМІНАЛЬНА НЕВРАЛГІЯ, АСОЦІЙОВАНА З РЕАКТИВОВАНОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ: ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ЗВ’ЯЗОК І ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ

МАЛЬЦЕВ Д.В.[1], ФЕДІРКО В.О.[2], ЛІСЯНИЙ М.І.[3], ВАСИЛЬЄВА І.Г.[4]

[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Інститут імунології та алергології; [2] Центр лікування болю Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромаданова НАМН України; [3] Відділ нейроімунології Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромаданова НАМН України; [4] Лабораторія нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромаданова НАМН України

Невралгія трійчастого нерву є поширеним важким захворюванням людини, що є складним для лікування. Щонайменше третина випадків хвороби характеризується рефрактерністю до рекомендованого лікування, яке включає здебільшого антиконвульсанти і антидепресанти різних фармакологічних груп. У таких пацієнтів значно звужується діапазон соціальної адаптації та погіршується якість життя у зв’язку з щоденним інтенсивним, виснажуючим невропатичним болем та побічними ефектами від вказаної медикаментозної терапії. У деяких із них

відзначаються суїцидальні нахили і нам відомо про 4 випадки реалізованих спроб в Україні за перод з 1996 по 2010 р.р.. Тому експерти ВООЗ вважають тяжку тригемінальну невралгію, так само як і мігрень, патологією, еквівалетною за інвалідизуючим впливом до квадриплегії, яка призводить до повного знерухомлення пацієнта. Сучасна класифікація тригемінгальної невралгії робить акцент на гетерогенності цього патологічного стану [19] (панель). Найчастіша причина типової невралгії трійчастого нерву наразі з’ясована і полягає у компресії, обумовленій нервово-судинним конфліктом [6]. Виконання декомпресивного хірургічного втручання дозволяє позбавити болю або покращити контроль над ним [7]. Натомість етіологія атипової тригемінальної невралігії все ще залишається достеменно нез’ясованою, що звужує застосовувану терапевтичну стратегію до симптоматичної анальгетичної терапії, яка характеризується обмеженою клінічною ефективністю та рядом побічних ефектів. Накопичений досвід діагностики і лікування оперізуючого герпесу і постгерпетичної невралгії після гострого тригемінального гангліорадикулоневриту, так само як і нещодавне з’ясування етіологічної ролі вірусу простого герпесу 1 типу у генезі невриту лицьового нерву, дозволяє звернути прискіпливу увагу на можливість асоціації атипової невралгії трійчастого нерву з герпесвірусними інфекціями [4]. Водночас, наші спостереження за хворими з невралгією/нейропатією трійчастого нерва вказують, що у багатьох випадках больовому синдрому передували прояви герпес-вірусної інфекції, зокрема типові висипання на губах, шкірі та слизових оболонках, періодичний або персистуючий субфебрилитет, лімфаденопатія, прояви синдрому хронічної втоми та характерні зміни на МРТ головного мозку. Підтвердження подібної асоціації відкрило би шлях до застосування етіотропного противірусного лікування при рефрактерній атиповій невралгії або при рецидивах після хірургічного лікування, дозволивши покращити контроль над важким нейропатичним болем у цієї категорії пацієнтів.

Панель

Сучасна класифікація тригемінальної невралгії

(за Eller J.L., Raslan A.M., Burchiel K.J., 2003)

1. Ідопатична спонтанна епізодична невралгія
2. Ідіопатична спонтанна перманентна невралгія
3. Тригемінальний невропатичний біль внаслідок випадкового пошкодження трійчастого нерву у зв’язку з травмою або хірурігічним втурчанням
4. Тригеміанльний деаферентаційний біль, обумовлений спеціальною абляцією, гангліолізом або ризотомією
5. Симптоматична тригемінальна невралгія при розсіяному склерозі
6. Постгерпетична невралія після перенесеного оперізуючого герпесу в ділянці обличчя
7. Атипова тригемінальна невралгія як прояв соматоформного больового розладу

Мета роботи: провести пошук можливого патогенетичного зв’язку між атиповою рефрактерною невралгією трійчастого нерву і реактивованою герпесвірусною інфекцією і вивчити ефективність і безпечність комбінованого противірусного лікування в таких випадках.

Завдання дослідження:

1. Провести діагностику реактивованої герпесвірусної інфекції у пацієнтів з атиповою рефрактерною невралгією трійчастого нерву.
2. Здійсники пошук можливих шляхів впливу реактивованої герпесвірусної інфекції на атипову рефрактерну тригемінальну невралгію.
3. Оцінити імунний статус пацієнтів з атиповою рефрактерною тригемінальною невралгією, асоційованою з реактивованою герпесвірусною інфекцією.
4. Апробувати комбіновану противірусну терапію із застосуванням валацикловіру і рекомбінатного альфа-інтерферону у пацієнтів з атиповою рефрактерною тригемінальною невралігею, асоційованою з реактивованою герпесвірусною інфекцією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети за період з 2012 до 2014 рр. було виконано проспективне пілотне контрольоване дослідження, яке стало результатом тісного співробітництва центру лікування болю Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромаданова АМН України, Інституту імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, відділу нейроімунології та лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромаданова АМН України (рис. 1). До групи спостереження ввійшли 36 жінок з рефрактерною атиповою тригемінальною невралгію. Критерія-

ми включення пацієнта до участі у дослідженні були атиповий характер тригемінальної невралгії, висока або середня інтенсивність невропатичного болю, тривалість хвороби більше 1 року, рефрактерність до рекомендованих знеболюючих засобів та верифікована лабораторними методами герпес-вірусна інфекція. Критеріями виключення були відмова пацієнта від участі у дослідженні, задіяність в інших випробуваннях, одонтогенний генез невралгії нейропатії, відсутність належного комплаєнсу з дослідниками, поява побічних ефектів апробовуваних ліків, що потребували їх відміни, розвиток інших хвороб під час участі у дослідженні, з приводу яких призначали додаткове лікування, а також прийом медичних препаратів за іншими показами. Кінцевою точкою виступали інтенсивність невропатичного болю, визначена суб'єктивним способом на підставі даних візуальної аналогової шкали (ВАШ), величина вірусного навантаження за даними ПЛР сироватки крові (за виключенням інфекції, викликаної вірусом герпесу 3 типу) та динаміка досліджуваних імунологічних показників. У разі VZV-інфекції контроль стану вірусу здійснювали за результатами серологічного тесту через 6 місяців від початку терапії.

Вік пацієнток коливався від 29 до 62 років, в середньому 45±5,1 року. Тривалість невралгії до моменту участі у дослідженні складала від 2 до 12 років, в середньому – 6,2±0,5 року.

Дослідження проводилося наступним чином. Спочатку пацієнтів з різних регіонів України направляли неврологи і нейрохірурги до спеціалістів центру лікування болю, де встановлювався або підтверджувався діагноз атипової рефрактерної тригемінальної невралгії. Всім пацієнтам виконували МРТ головного мозку із програмою CISS3D прицільно на зону корінців V черепних нервів. Пацієнти з виявленими новоутвореннями в дослідження не входили. Наявність судинної компресії корінця трійчастого нерва не була перешкодою для залучення хворих в дослідження з поясненням щодо обраної тактики лікування: первинно проведення противірусного лікування з подальшим, в разі відсутності регресу больового синдрому, проведенням хірургічного лікування – мікросудинної декомпресії корінця трійчастого нерва, чи, при потребі – селективної проксимальної ризотомії.

Надалі відібраним пацієнткам пропонували участь у даному дослідженні. Двоє з пацієнток були прооперовані з приводу невралгії трійчастого нерва раніше і після часткового рецидиву больового синдрому, дообстеження цих хворих на герпесвірусну інфекцію, включені в групу дослідження. Двоє з пацієнтів після курсу медикаментозної терапії у зв'язку із відсутністю регресу больового синдрому, а також з наявною судинною компресією корінця трійчастого нерву були прооперовані після завершення участі в дослідженні. Тих осіб, що дали добровільну поінформовану згоду на участь у клінічному випробуванні, направляли до відділу нейроімунології та лабораторії нейробіохімії для проходження запланованих лабораторних тестів з метою ідентифікації герпесвірусної інфекції. В подальшому брали участь у дослідженні тільки ті пацієнтки, у яких відзначалися лабораторні ознаки реактивованої герпесвірусної інфекції. Ці учасниці увійшли до групи спостереження (n=38). Надалі пацієнтки консультувалися і обстежувалися в Інституті імунології та алергології, де їм проводили поглиблену оцінку імунного статусу і призначали апробовувану комбіновану противірусну терапію. Лікування проводили на підставі наявності реактивованої герпесвірусної інфекції, що згідно міжнародної клінічної практики підлягає терапії. Через 1 і 2 місяці від початку терапії пацієнтки проходили контрольні дослідження вірусного навантаження та імунного статусу. Повний курс двохмісячної терапії і спостереження пройшли 23 пацієнтки. Вони склали групу дослідження (n=23). Інші хворі або відмовилися від лікування, або не дотримувалися призначеної схеми терапії таким чином, що могло суттєво вплинути на отримані результати. Ці пацієнтки склали контрольну групу (n=15), дані якої порівнювали з такими у групі дослідження. Таким чином з'ясовувалася ефективність апробованої терапії у порівнянні з природним перебігом хвороби.

Реактивовану вірусну інфекцію діагностували на підставі результатів кількісної real-time і напівкількісної ПЛР сироватки крові з видоспецифічними праймерами герпесвірусів (HSV-1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7). Використовували реактиви виробників ДНК-Технологія, АмпліСенс (для HSV-1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7) і Біоком (для HHV-7) і відкриту методику підрахунку результатів в кінці дослідження, що дозволяє ідентифікувати малу кількість вірусної ДНК у зразку. Реактивованою вважали інфекцію при виявленні ДНК вірусу у сироватці крові. Враховуючи відмінності і властивостях збудника і патогенезі викликаної ним інфекції проводили також визначення сироваткової концентрації IgG до VZV. При цьому VZV-інфекцію діагностували на підставі аномального рівня сироваткової концентрації специфічних антитіл, що не відповідав такому при постінфекційному імунітеті з урахуванням анамнестичних даних щодо перенесених епізодів вітряної віспи і оперізуючого герпесу.

Поглиблене імунологічне обстеження включало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів з використанням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофуориметр Epics XI, США)

і методу непрямої імунофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з двома або трьома мітками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD19+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактиви Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням показника фагоцитозу, фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові, а також – за активністю мієлопероксидази фагоцитів (лазерна проточна цитофлуориметрія). Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів (M, G, A) визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Концентрацію IgE та IgD в сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу (ВекторБЕСТ, РФ). Додатково визначали вміст субкласів IgG (IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4) також методом імуноферментного аналізу. У разі ідентифікації ознак імунодефіциту проводили серійні імунологічні дослідження, брали до уваги дані імунограм пацієнта до моменту хвороби і результати імунологічних досліджень наближчих родичів, якщо такі дані були доступними.

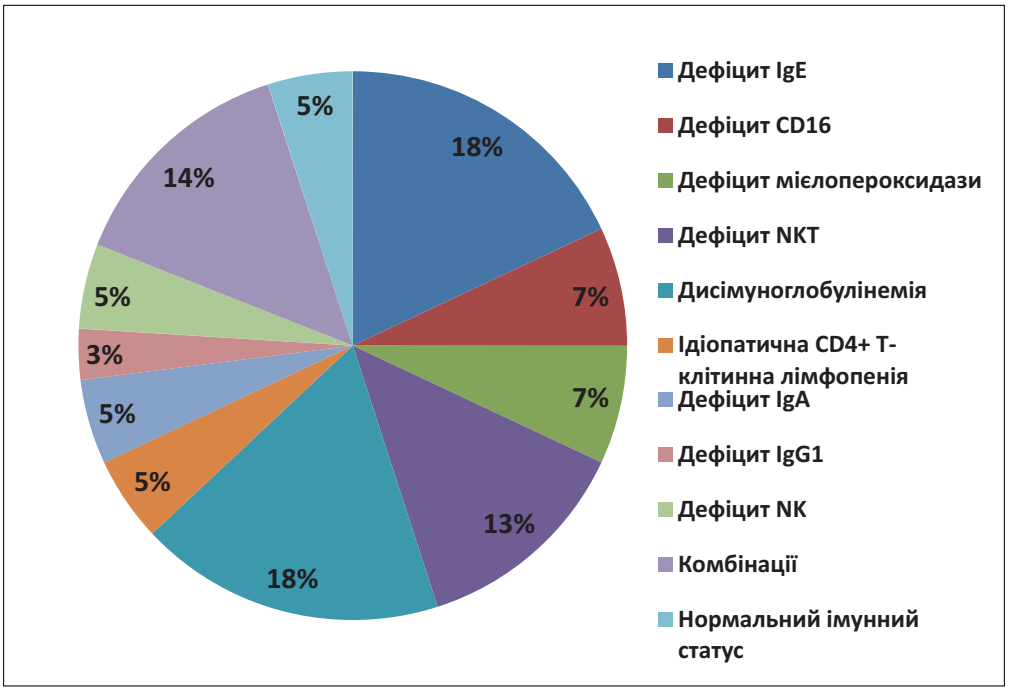

Рис. 1. Схема дослідження

Апробовувана схема комбінованої противірусної терапії відповідала загальноприйнятим підходам до лікування реактивованих герпесвірусних інфекцій і включала валацикловір per os в дозі 3 г/день, розділену на три прийоми по 1 г кожні 8 годин, і рекомбінантного альфа2b-інтерферону в дозі 3 млн. МО п/шк 1 раз на 2 доби ввечері протягом 2 місяців поспіль.

Отримані дані обробляли за допомогою структурного та порівняльного аналізу за допомогою електронної програми Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рефрактерна атипова тригемінальна невралгія виявилася тісно асоційованою з реактивованою герпесвірусною інфекцією, оскільки останню вдалося виявити більш, ніж у 90% обстежених, які відповідали критеріям дослідження.

В цілому VZV-інфекція була ідентифікована у 20 пацієнток у вигляді моно- і мікстформ (53% випадків), HHV-7 – у 12, EBV – у 8, HHV-6 – у 2 хворих. Моноінфекція мала місце у 33, а мікстінфекція – у 5 осіб. В досліджуваній групі VZV-інфекція відзначалася у 13 (56%), HHV-7 – у 2 (9%), EBV – у 3 (13%), HHV-6 – в 1 (4%), мікстінфекція – у 4 пацієнток (18% випадків). В контрольній групі VZV-інфекція була діагностована у 6 (40%), HHV-7 – у 5 (33%), EBV – у 3 (20%), а мікстінфекція – у 1 хворої (7%).

Нами проведений доступний аналіз можливих сполучних ланок патогенезу між наявними атиповою тригемінальною невралгією і реактивованою герпесвірусною інфекцією у пацієнта в кожному конкретному випадку (рис. 2). Встановлено, шо у деяких пацієнтів мала місце постгерпетична невралгія після фаціального оперізуючого герпесу в режимі zoster sine herpete (17 осіб, 45% випадків). Типова екзантема – наріжний камінь клінічної діагностики герпетичного ганліорадикулоневриту, однак у 10-20% випадків реактивація VZV із гасерового вузла трійчастого нерву не супроводжується шкірними висипаннями, що може обумовити діагностичні помилки [28, 33]. Ідентифікація

ДНК вірусу у слині або виявлення вірогідного приросту титру сироваткових специфічних IgG (метод парних сироваток) дозволяє провести правильну диференційну діагностику між постгерпетичною невралгією та так званою ідіопатичною тригемінальною невралгією в таких випадках.

Ще у двох випадках лобноскроневий біль був причиною VZV-індукованої васкулопатії дрібних церебральних судин. В іншому випадку біль в обличчі асоціювався з гранульомою в ділянці корінця трійчастого нерву VZV-етіології. В літературі вже є описання випадків VZV-васкулопатії, що проявлялася виключно у формі прозопалгії без будь-яких додаткових проявів, незважаючи на множинні субкортикальні лакунарні інфаркти у півкулях великого мозку [37]. Як стало відомо завдяки чисельним повідомленням, герпесвіруси можуть ставати причиною гранулематозного процесу, що отримав назву псевдопухлини [8]. Тригемінальна невралгія також може бути проявом істинної пухлини мостомозочкового кута, що подібна за клінічними проявами до гранульоми, у зв’язку з чим ми проводили належну диференційну діагностику.

У двох пацієнток з невропатичним болем в зоні іннервації III гілки трійчастого нерву діагностовано цервікогенну краніалгію, що імітувала тригемінальну невралгію завдяки іррадіації больових відчуттів вздовж коммунікацій між шийним відділом спинного мозку і трійчастими нервами [14]. У них мали місце підвивихи у фасеточних суглобах між 2 і 3 шийними хребцями з вторинними реактивними змінами, у зв’язку з чим пацієнти потребували виконання ортопедичних хірургічних втручань. Як відомо завдяки досягненням топографічної анатомії і патофізіології встановлено, що біль може мігрувати з цервікального відділу хребта до зони тригемінальної іннервації на обличчі за посередництва анастомозів між гілками перших трьох шийних нервів і нижньої гілкою трийчастого нерву на периферії або на сегментарному рівні завдяки продовженню стовбурового ядра трійчастого нерву у верхніх шийних сегментах спинного мозку. Вважають, що герпесвіруси не уражають структури хребта, хоча Mitrofanova L.B. зі співавт. описали випадки міжхребцевих дисцитів HSV-1- і HSV-2-етіології [36], однак у разі реактивованої інфекції знижується поріг ноцицепції, що могло відігравати роль в індукції проекційного болю в обличчі. Однією з причин цього є розвиток вірус-індукованого системного запального процесу. Справді, у таких пацієнток ми виявили аномально велику сироваткову концентрація фактору некрозу пухлини альфа.

Ще у двох пацієнток діагностовано ремітуюче-рецидивну форму розсіяного склерозу за критеріями МакДональда з урахуванням даних МРТ головного мозку. Відзначалася демієлінізація у проксимальному відділі трійчастого нерву поблизу виходу його зі стовбуру мозку. У цих пацієнтів не відзначалося інших неврологічних проявів розсіяного склерозу на момент звернення, окрім невропатичного болю в обличчі, незважаючи на наявність множинних перивентрикулярних вогнищ демієлінізації, що зумовлювало помилкове клінічне діагностування ідіопатичної атипової тригемінальної невралгії. Герпесвіруси відомі як тригери автоімунного процесу при розсіяному склерозі. У обох пацієнток відзначалася реактивована EBV-інфекція, що узгоджується з усталеними уявленнями про EBV як основний тригер розсіяного склерозу у людей. В подальшому таким пацієнткам вдалося допомогти за рахунок призначення препаратів, що модифікують перебіг розсіяного склерозу.

У двох пацієнток біль в середній частині обличчя ми пов’язали з персистуючим продуктивним полісинуїтом з формуванням гранульом, псевдополіпів і кіст, наповнених серозним вмістом. Поруч розташований трійчастий нерв, найбільш ймовірно, залучався вторинно внаслідок поширення локального патологічного процесу. У деяких таких хворих в минулому на тлі атипової невралгії або навіть до моменту її виникнення відзначалися епізоди гострого пронизуючого болю з ринореєю, пов’язані зі спонтанним розривом зазначених кіст. Походження подібних продуктивних синуїтів досі залишається достеменно нез’ясованим. Такі ураження досить поширені у популяції, однак зазвичай не проявляються клінічно і нерідко є випадковою знахідкою при проведенні МРТ головного мозку з інших причин. Наш досвід діагностики свідчить про можливий зв’язок з місцевою герпесвірусною інфекцією на тлі імунних дисфункцій, що сприяють формуванню т.з. холодного запалення. Справді, у обох пацієнток діагностовано ізольований дефіцит IgE, при якому описані випадки індукції вогнищ холодного запалення у верхніх дихальних шляхах і додаткових пазухах носу.

МРТ ознаки судинної компресії при поглибленому дообстеженні було виявлено, як мінімум, у 14 із 38 пацієнтів, однак у них пардоксально не відзначалося клінічної картини типової невралгії, що зумовлювало включення цих пацієнтів до даного дослідження за критерієм атиповості алгічного феномену.

У однієї пацієнтки після проведення нейровізуалізації виявлено перенесений тромбоз кавернозного синусу, що розцінено як безпосередня причина атипового невралгічного болю. Біль відзначався у зоні іннервації I гілки трічастого нерву, що топічно відповідало наявному тромбозу. Тромбоз венозних синусів мозку описаний як можливе ускладнення реактивованої герпесвірусної інфекції в ряді наукових публіка-

цій. Так, Chan J. зі спів. діагностували гострий тромбоз латерального венозного синусу мозку у пацієнта з zoster sine herpete [15]. Pazos-A n R. зі спів. виявили венозний церебральний тромбоз у ВІЛ-інфікованого хворого з синдромом Рамсая Ханта [39].

Ще в одному випадку мав місце шийний менінгорадикуліт HHV-7-етіології, на що вказувало відповідне накопичення гадолінію на посилених контрастом МР-знімках в Т1-зваженому режимі. Раніше Miranda C.M. зі спів. повідомляли про можливість розвитку менінгомієлітів під час реактивації HHV-7 з формуванням невропатичного болю [35]. Розвиток болю в обличчі пояснюється зворотною міграцією больових відчуттів з шийних нервів до мандибулярної гілки трійчастого нерву через периферичні коммунікації або через стовбурове ядро трійчастого нерву, представлене в верхніх цервікальних сегментах спинного мозку.

В інших випадках ми взяли на себе відповідальність виставити діагноз невриту трійчастого нерву герпесвірусної еітології на підставі виявлення гіпестезії, трофічних порушень в іпсилатеральній ділянці іннервації гілок трійчастого нерву, одночасних позитивних результатів ПЛР слини і сироватки крові і виключення інших відомих причин невралгії (10 осіб, 26%). Здебільшого відзначалася HHV-7-інфекція, яку рідко діагностують у клінічній практиці через брак відповідних реактивів. Подібний діагностичний підхід застосувався й іншими авторами у разі виявлення реактивованої герпесвірусної інфекції, асоційованої з тригемінальною невралгією, оскільки добре відома й охарактеризована на підставі гістологічних та імуногістохімічних досліджень властивість герпесвірусів викликати ураження периферичних і краніальних нервів в організмі людини.

Під час отримання комбінованого противірусного лікування відбулося зниження інтенсивності лицьового невропатичного больового синдрому у 9 осіб (39% випадків) в досліджуваній групі і в жодному – в групі контролю. Повний регрес алгічного феномену досягнуто лише у 3 пацієнток (13%). В цілому позитивний ефект досягнуто в 12 випадках (52%). Сприятливий ефект терапії розвивався вже протягом першого місяця лікування і зберігався, однак зазвичай не посилювався на другому місяці участі у дослідженні. У 8 із 9 осіб з позитивною відповіддю на противірусне лікування тривалість невралгії не перевищувала 5 років. Проте у 11 (48%) хворих проведене противірусне лікування не вплинуло на больовий синдром. Водночас, у 7 із них відзначався феномен відновлення чутливості до антиконвульсантів (габапентину або прегабаліну), до яких раніше спостерігалась рефрактерність. Обидви пацієнтки з цервікогенною краніалгією виявилися абсолютно резистентними до противірусної терапії. В подальшому їм вдалося значною мірою послабити больовий синдром внаслідок проведення ортопедичних хірургічних втручань на шийному відділі хребта та/або іпсилатеральному скронево-нижньощелепному суглобі у спеціалізованих клініках.

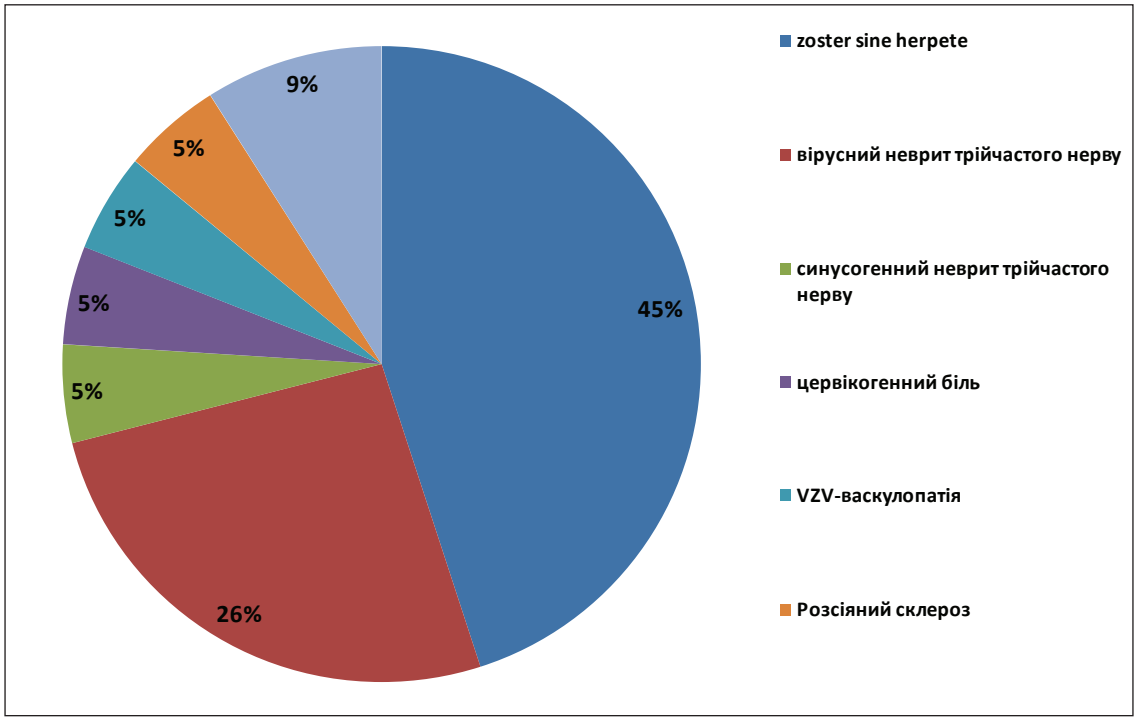

Рис. 2. Безпосередні причини фенотипу атипової невралгії трійчастого нерву у пацієнток, що брали участь у дослідженні (n=38)

У пацієнтів досліджуваної групи внаслідок проведення оцінки імунного статусу діагностовані малі імунні дисфункції, зокрема – ізольовані дефіцити IgE (5), IgG_1 (1) та IgA (2), дисімуноглобулінемія (2), дефіцит мієлопероксидази фагоцитів (1), дефіцит молекули CD16 (2), дефіцит природних кілерів (2) та дефіцит природних кілерних Т-клітин (3), ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія (1 випадок). Комбінації зазначених порушень відзначалися у 3 осіб. Нормальний імунний статус діагностовано лише у 1 випадку. У осіб контрольної групи виявлено дефіцити IgE (2) дисімуноглобулінемія (5), дефіцит мієлопероксидази фагоцитів (2), дефіцит молекули CD16 (1), дефіцит природних кілерних Т-клітин (1), ідіопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія (1 випадок). Комбінації імунних дисфункцій відзначалися у 2 пацієнток, а нормальний імуний статус ідентифіковано в 1 випадку (рис. 3).

Ефективність лікування реактивованої герпесвірусної інфекції була набагато вищою, ніж досягнутий вплив на больовий синдром. Кращі результати отримані при VZV-інфекції (вірус переведено у латентний стан у 10 із 13 пацієнтів (77%), і дещо гірші – при інфекціях, викликаних лімфотропними герпесвірусами (у 5 із 10; 50%), що, на нашу думку, пов’язано з відмінностями у чутливості до валацикловіру і рекомбінатного альфа-інтерферону у герпесвірусів різних підродин. Усунення VZV (7 із 9 випадків, 77%; в цілому -54%, в тому числі всі 3 випадки повного купіювання невралгії) сильніше корелювало з позитивною відповіддю з боку больового синдрому, ніж пригнічення лімфотропних герпесвірусів (2 із 9 випадків; 23%; в цілому – 20%). Побічних реакцій, окрім короткочасного грипоподібного синдрому у 17 із 23 пацієнтів, зареєстровано не було, що дозволяє говорити про задовільний профіль безпечності застосовуваної терапії.

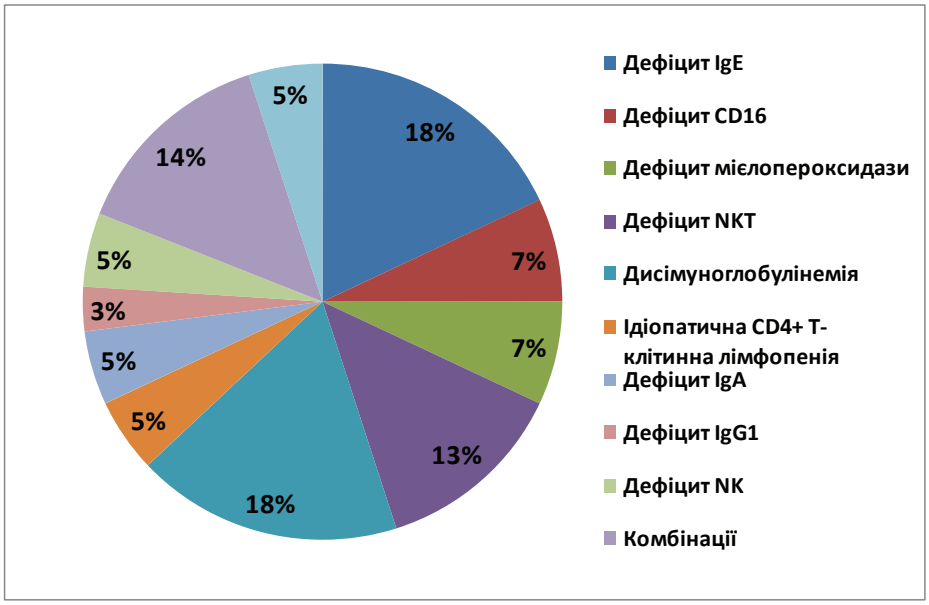

Рис. 3. Імунні дисфункції у пацієнток, що брали учать у дослідженні (n=38)

ОБГОВОРЕННЯ

Результати даного дослідження показують тісну асоціацію атипової рефрактерної тригемінальної невралії з реактивованими герпесвірусними інфекціями і не підтримують концепцію атипової невралгії трійчастого нерву як однорідної патології. Навпаки, отримані дані вказують на гетерогенність походження больового синдрому у різних пацієнтів зі спільним фенотипом алгічного синдрому. Результати даної роботи підіймають ряд принципово важливих питань, перше з яких полягає пошуці можливих патогенетичних зв’язків між атиповою рефрактерною тригемінальною невралгією і реактивованою герпесвірусною інфекцією, що одночасно мають місце у пацієнта. Результати дослідження показують, що реактивований вірус може бути причетним до атипової тригемінальної невралгії різним чином у різних пацієнтів, включаючи механізми прямого і опосередкованого впливу. Найпростіше пояснення стосується постгерпетичної прозопалгії у випадку реактивації VZV в режимі zoster sine herpete. Йдеться про добре відомий і охарактеризований прямий вплив вірусу на індукцію нейропатичного больового синдрому. Прямий вплив вірусу можна розглядати при продуктивних синуїтах, викликаних герпесвірусами, оскільки синусогенна вторинна тригемінальна невралгія є добре відомим клінічним феноменом. Однак нами виявлено ряд чинників, які можуть бути інтепретовані як ознаки непрямого впливу вірусу на атипову тригемінальну невралгію. Йдеться про VZV-васкулопатію, тромбоз кавернозного синусу,

розсіяний склероз, патологію хребта і пов’язану з цим цервікогенну цефалгію. Тут можна говорити про порушення центральних механізмів ноцицепції внаслідок ураження головного мозку, як при VZV-васкулопатії, або індукції хронічного системного запалення, як це, ймовірно, мало місце у разі цервікогеної цефалгії, контактний механізм невралгії, як це має місце при тромбозі кавернозного синусу або вплив автоімунної реакції, в якій герпесвірус відіграє роль тригера, як це відбувається при розсіяному склерозі.

Однак чи правомірним є діагноз невриту трійчастого нерву, викликаного герпесвірусами у разі відповідної клінічної картини і відустності інших виявлених причин тригемінального ураження? Аналіз доступної наукової літератури дозволяє просунутися у розумінні такої можливості. Так, Stalker W.H. зі спів. вперше повідомили про етіологічну роль HSV-1 при хронічній невропатії трійчастого нерву у 34-річної жінки [49]. Krohel G.B. зі спів. у класичній публікації описали множинні атаки болю в обличчі і регіонарну гіпестезію HSV-1-етіології протягом 8 років у ділянці іннервації II і III гілки трійчастого нерву. Автори запропонували термін неврит трійчастого нерву, викликаний HSV-1, для данного клінічного випадку. Ефектинвим було лікування за допомогою ацикловіру[29]. Kasahara M. зі спів. повідомили про показовий випадок фаціального оперізуючого герпесу у режимі zoster sine herpete, що став причиною помилкового діагностування ідіопатичної невралгії трійчастого нерву замість герпесвірусного тригемінального гангліорадикулоневриту [27]. Pe arrocha M. зі спів. обстояли діагноз сенсорного невриту трійчастого нерву герпесвірусної етіології у 2 пацієнтів без характерних висипань і продемонстрували ефективність ацикловіру в обох випадках [40]. Нещодавно встановлено, що лімфотропні герпесвіруси, зокрема вірус герпесу 6 типу, здатні уражати чутливі нервові ганглії, подібно до альфа-герпесвірусів. Так, H fner K. зі спів. виявили HHV-6 у сенсорних нервових гангліях, де патоген конкурував з альфа-герпесвірусами. HHV-6 відзначався у 30% клітин гасерового, 40% – колінчастого, 25% – вестибулярного і 55% – спінальних гангліїв, тоді як альфа-герпесвіруси інфікували 91% клітин досліджених чутливих нервових вузлів [24]. Нещодавно VanElzakker M. сформулював теорію, що синдром хронічної втоми обумовлений ураженням HHV-6 сенсорного ганглію блукаючого нерву, що може топічно пояснити весь спектр клінічних проявів зазначеної патології [50].

Можливе ураження інших чутливих нервів у разі реактивованої герпесвірусної інфекції. Так, Ramos F. зі спів. описали гостру сенсорну полінейропатію периферичних нервів з нейропатичним болем, викликану VZV, у пацієнта після епізоду вітряної віспи [42]. Roullet E. зі спів. описали 15 випадків мультифокальної нейропатії CMV-етіології у пацієнтів зі СНІДом, виділивший діагностичні критерії цієї форми нейроінфекції. Відзначалася виражена асиметрична нейропатія при зниженні кількості CD4+ Т-лімфоцитів до рівня 100/мм^3, були виключені інші можливі причини нейропатії, мали місце характерні цитопатичні зміни у зразках тканини, отриманої при нейромускулярній біопсії, і позитивні результати CMV-культури, а також – реєструвалося покращання після призначення специфічної противірусної терапії. ДНК CMV була виявлена методом ПЛР у ліквор у 90% випадків, що свідчить про відповідність даних вірусологічного методу і результатів ПЛР. Лікування проводили ганцикловіром і фоскарнетом. Покращання відбувалося через 1-4 тижні від початку терапії. Рецидиви нейропатії з больовим синдромом на тлі профілактичного противірусного лікування траплялися у трьох пацієнтів досліджуваної групи, а енцефаліт згодом розвинувся у п’ятьох із них [43].

Ми показуємо складність діагностики і необхідність ретельного обстеження пацієнта в кожному конкретному випадку для уникнення діагностичних помилок. Як виявилося, атипова тригемінальна невралгія була результатом різних патологій, які прямим або непрямим чином могли бути пов’язані з реактивованою герпесвірусною інфекцією, зокрема – постгерпетичною невралгією після zoster sine herpete, вірус-індукованим невритом/невропатією, проекційним цервікогенним болем, синусогенним болем, обумовленим небактеріальними продуктивними синуїтами, тромбозом венозних синусів, VZV-васкулопатією церебральних судин з множинними субкортикальними інфарктами, розсіяним склерозом, вірус-індукованою псевдопухлиною мозкових оболонок або атиповим перебігом класичного нервово-судинного конфлікту. Якщо у разі постгерпетичної невралгії, невриту, продуктивних синуїтів і псевдопухлини можна говорити про прямий вплив герпесвірусу, то у разі цервікогенної природи болю, розсіяного склерозу, васкулопатії, венозного тромбозу чи наявної судинної компресії корінця трійчастого нерва йдеться, як мінімум, про потенційну непряму дію наявної герпесвірусної інфекції за рахунок індукції системного запалення, аутоімунної демієлінізуючої реакції, індукції тромботичних ускладнень, зниження больового порогу. Подібні впливи реактивованих герпесвірусних інфекцій наразі відомі й добре охарактеризовані. Грунтовний огляд з проблеми церебральних VZV-васкулопатій підготовлений Nagel M.A. зі спів. [37], а щодо цервікогенних краніалгій – Bogduk N. зі спів. [14]. Повідомлено, про випадки VZV-васкулопатії, що проявлялася виключно

у формі больового синдрому. Якщо говорити про потенційні непрямі ефекти, то класичним є дослідження Simon зі спів., де показана асоціація реактивації герпесвірусу з гіперпродукцією основного прозапального цитокіну – фактору некрозу пухлини альфа [45]. Підвищення рівня сироваткової концентації фактору некрозу пухлини альфа при реактивованій HHV-6- і HHV-7-інфекції, асоційованій зі скроневою медіанною епілепсією, раніше ми виявили у спеціально спланованому контрольованому дослідженні [32]. За даними Watkins L.R. зі спів., прозапальні цитокіни, в тому числі – фактор некрозу пухлини альфа, знижують поріг больового сприйняття, сприяючи розвиткові алгічних феноменів у людини [52]. Цей непрямий вплив може бути імплементованим щодо тригемінальної невралгії в цілому, однак особливо – у разі цервікогенної природи болю, оскільки згідно з сучасними даними герпесвіруси зазвичай безпосередньо не уражають структури хребта. Про гетерогенність походження фенотипу атипової тригемінальної невралгії, який не обмежується лише соматоформним психогеним генезом, йшлося і в результатах інших досліджень. Так, у випробовуванні V g , проведеному Sjaastad O. і Bakketeig L.S., були виявлені такі причини атипового лицевого болю: оптичний неврит, оперізуючий герпес без висипань, спазм жувального м'язу, дислокація темпоро-мандибулярного суглобу, цервікогенна краніалгія і каротидінія [46].

Третє принципове питання полягає у користі від противірусного лікування. Призначення противірусної терапії при реактивованій герпесвірусній інфекції само по собі є необхідною і доведеною терапевтичною стратегією, однак чи впливає така терапія на тригемінальну невралгію, якщо можна припустити патогенетичний зв'язок між цими патологічними процесами? Результати даного дослідження дозволяють дивитися обнадійливо у цьому напрямку, хоча для формування кінцевих висновків необхідним є проведення крупніших досліджень із залученням плацебо-контролю. Дане невелике контрольоване дослідження показало клінічні можливості комбінованої противірусної терапії із застосуванням валацикловіру і рекомбінантного альфа-інтерферону при атиповій рефрактерній тригемінальній невралгії, асоційованій з герпесвірусною інфекцією. Принаймні половина безнадійних пацієнтів з інтенсивним рефрактерним болем з ознаками інвалідності виявилися чутливими до противірусного лікування, що є суттєвим здобутком у цієї категорії проблемних хворих. Якщо говорити про всі кінцеві точки дослідження, то проведене лікування виявилося високоефективним для усунення реактивованої герпесвірусної інфекції у короткостроковій перспективі, середньої ефективності – щодо зниження інтенсивності невралгічного болю і малоефективним для корекції імунних порушень (частковий ефект у 17% випадків).

Раніше зв'язок синдрому гіперактивності краніальних нервів з герпесвірусними інфекціями, так само як і користь від противірусного лікування, продемонстрована у дослідженні під керівництвом професора Лісяного М.І. [1]. Merigan T.C. зі спів. продемонстрували ефективність рекомбінантного альфа-інтерферону при оперізуючому герпесі і пов'язаною з цим постгерпетичною невралгією у подвійному сліпому плацебо-контрольованому випробуванні [34]. Ми повідомляли про ефективність пригнічення герпесвірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів щодо зменшення частоти і тяжкості нападів мігрені, що певним чином узгоджується з тригеміно-васкулярною теорією хвороби [2]. Adour K.K. зі спів. у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні показали користь від додавання ацикловіру до преднізолону при невриті лицьового нерву, асоційованому з HSV-1-інфекцією [9].

Як виявилося, атипова тригемінальна невралгія асоційована переважно з VZV- і HHV-7-інфекціями, ідентифікація яких пов'язана з певними діагностичними труднощами. Так, для VZV-інфекції характерна відсутність віремії та віророхії в багатьох випадках, що робить малопридатною широко застосовувану методику ПЛР. Крім того, можливі випадки zoster sine herpete, що утруднюють клінічну діагностику реактивації вірусу, яка зазвичай проводится за ідентифікацією типової екзантеми. Появу специфічних IgM або вірогідний приріст специфічних IgG можна ідентифікувати лише при своєчасній діагностиці, однак діагностичний пошук у такому разі зазвичай проводиться запізніло, вже у фазу розвитку постгерпетичної невралгії. Під час цього періоду відзначається високий, однак майже незмінний титр специфічних IgG у сироватці крові, який важко відрізнити від прояву постінфекційного імунітету після перенесеної вітряної віспи в минулому. Зазвичай постінфекційний імунітет обумовлений зростанням титру IgG в 2-4 рази від верхньої межі референтних значень, тоді як при постгерпетичній невралгії рівень антитіл перевищує норму в 10-20 розів і вище. Хоча ці відмінності не є абсолютними, однак їх використання разом з прискіпливим аналізом анамнезу перенесених епізодів вітряної віспи і оперізуючого герпесу, дозволяє поставити правильний діагноз у деяких пацієнтів. Виявлення непоодиноких випадків постгерпетичної невралгії серед хворих з клінікою атипової тригемінальної невралгії є вкрай важливим не лише з теоретичного, але й практичного боку. Згідно з результатами даного дослідження, саме цей контингент пацієнтів найкраще відповідає на ком-

біновану противірусну терапію за допомогою валацикловіру і рекомбінатного альфа-інтерферону. Ці дані узгоджуються з результатами інших контрольованих випробувань, у яких продемонстровано позитивний вплив ациклічних аналогів гуанозину і препаратів рекомбінантного інтерферону при гострих гангліорадикулоневритах VZV-етіології. Крім того, Gilden D.H. зі спів. описали хронічний гангліоніт, викликаний VZV, у пацієнта з персистуючим невропатиним болем. Больовий синдром вщухав повністю 5 разів поспіль після курсів фамцикловіру і закономірно відновлювався через тиждень після відміни противірусного препарату [23].

Труднощі діагностики HHV-7-інфекції пов'язані, передовсім, з відсутністю відповідних реактивів у багатьох лабораторних центрах, у зв'язку з чим цей поширений патоген часто випадає з полю зору клініцистів, що займаються проблемою тригемінальної невралгії. Однак результати дослідження вказують на невідповідність між фактом усунення реактивованої HHV-7-інфекції та зміною інтенсивності болю. Резистентність до проведеного лікування з боку вірусу, що траплялася у деяких пацієнтів, не може пояснити всіх випадків дискордатності результатів. Можливо, причина такої невідповідності полягає у збереженні репродуктивної активності вірусу у периферичній тканині, що включає уражений трійчастий нерв, незважаючи на усунення віремії, на підставі чого встановлювали факт припинення реактивації. В такому разі застосування агресивнішої противірусної стратегії потенційно може забезпечити виразніший клінічний ефект терапії. З іншого боку, видається очевидним, що лімфотропний HHV-7, на відміну від нейротропного VZV, частіше впливає на розвиток фенотипу атипової тригемінальної невралгії непрямим шляхом через індукцію запальної або автоімунної реакції, що апріорі зменшує потенційну користь від прямої противірусної терапії, однак може пояснити феномен покращання чуливості до антиконвульсантів у цієї категорії пацієнтів. Про підвищення сироваткової концентрації автоантитіл до мозкових антигенів, в тому числі основного білка мієліну і мієлін-асоційованого глікопротеїну в умовах реактивованої герпесвірусної інфекції, в тому числі - HHV-7-етіології, ми повідомляли в попередньому дослідженні. Водночас, у ряду цих хворих на період дослідження не було усунено судинну компресію корінця трійчастого нерва, а за досвідом хірургічного лікування пацієнтів з тригемінальною невралгією збереження запайкового процесу із залученням корінця може обумовлювати персистенцію больового синдрому. Крім того, невралгія – складніший феномен, ніж топічне ураження нерву, оскільки у патогенезі болю, особливо у пацієнтів із задавненою хворобою, важливу роль відіграють центральні порушення ноцицепції, що пояснює ефективність психотропних ліків, зокрема – трициклічних антидепресантів [17]. Тому усунення периферичного сенситизуючого агенту аж ніяк не гарантує успіх у подоланні невралгічного болю з клінічно значущим центральним механізмом розвитку [51].

Як відомо, при лікуванні больових синдромів виразним є плацебо-ефект, який, зокрема, при мігрені може досягати 60% випадків. Однак слід враховувати, що у пацієнток досліджуваної групи відзначалася важка рефрактерна невралгія, яка в минулому неодноразово демонструвала безпрецедентну стійкість до високоефективних протибольових препаратів, що ставить під сумнів суттєвий вплив плацебо-ефекту у даної категорії пацієнтів, однак аж ніяк не відкидає необхідність проведення плацебо-контрольованих досліджень в цій царині.

Четверте приниципове питання полягає у природі і ролі імунних порушень у пацієнтів, що брали участь у дослідженні. Майже у всіх випадках були ідентифіковані порушення імунітету, однак як досліджувана, так і контрольна група виявились гетерогенними у формах ідентифікованого імунодефіциту. Всі виявлені імунні дисфункції могли бути безпосередньою причиною реактивації герпесвірусів, про що є повідомлення в науковій літературі. Так, важкі реактивовані герпесвірусні інфекції з формуванням органних уражень описані при дефіциті природних кілерів [13], природних кілерних Т-клітин [12], дефіциті молекули CD 16 [10], ідіопатичній Т-клітинній лімфопенії [53], дефіциті IgG1 [26], дефіциті IgA [44], дефіциті IgE [3] та дефіциті мієлопероксидази [5, 31], що траплялися серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні.

Отже, ідентифікація імунодефіцитних хвороб пояснює наявність реактивованої опортуністичної інфекції у осіб досліджуваної групи. Збереження ключових імунних порушень після усунення реактивованого вірусу відкидає причинову роль герпесвірусної інфекції в їх індукції. Хворі не приймали знеболюючих препаратів або інших медичних засобів під час участі у випробуванні, що дозволяє виключити медикамент-індуковану імуносупресію. Подібні порушення виявлені у найближчих родичів у 12 із 13 випадків, коли були доступними такі дані, що дозволяє говорити про сімейний характер малих імунодефіцитів, принаймні, у деяких пацієнтів.

Також про важливість діагностування імунних дисфункцій у цій категорії пацієнтів свідчать виявлені асоціації між формою імунодефіциту, видом реактивованого вірусу і чинниками безпосереднього ураження нерву під час реактивованої інфекції. Хоча абсолютної специфічності не відзначалося, у разі реактивації VZV

реєструвалися здебільшого клітинні порушення імунітету, зокрема – дефіцит природних кілерів, дефіцит природних кілерних Т-клітин або дефіцит молекули CD16, що включає поєднаний дефіцит NK- і NKT-клітин. Ці дані узгоджуються з клінічними повідомленнями про спектр імунних порушень у пацієнтів з рецидивними інфекціями, викликаними альфа-герпесвірусами. В цьому контексті інформативним є фундаментальне дослідження Backström E. зі спів., в якому показана критично важлива участь резидентних природних кілерів сенсорних нервових гангліїв у контролі над латентним VZV. Ці клітини продукують інтерферони I типу у разі спроби реактивації вірусу, чинячи віростатичний ефект і попереджаючи тим самим реактивацію латентного патогену [11]. Натомість при інфекціях, викликаних лімфотропними герпесвірусними агентами, переважали порушення гуморального імунітету і фагоцитозу. Як відомо, IgE та IgA беруть участь у контролі лімфотропних герпесвірусів у слинних залозах і лімфоїдних органах верхніх дихальних шляхів, де ті перебувають у персистуючому стані [41]. Також відома можливість репродукції цих агентів не тільки у лімфоцитах, а й в поліморфноядерних лейкоцитах крові, що за природою є фагоцитуючими клітинами. Мікроглія нервової системи є похідною моноцитів крові, у зв'язку з чим містить мієлопероксидазу. Ця особливість, а також встановлена пряма віруцидна активність мієлопероксидази [16, 18] пояснюють виявлену асоціацією реактивованих HHV-7- і EBV-інфекцій з фагоцитарними порушеннями у деяких випадках.

Звертає на себе увагу велика питома вага дефіциту IgE серед пацієнток досліджуваної групи – 30% випадків (7 хворих, у 5 в моноформі, а ще у 2 – у вигляді комбінацій з іншими імунними дисфункціями). В загальній популяції згідно з відомими даними питома вага дефіциту IgE не перевищує 3%, а серед хворих різного профілю – 12% [47], тобто у пацієнток з тригемінальною невралгією питома вага вказаної імунної дисфункції, принаймні в 10 разів більша, ніж в загальній популяції, і майже втричі вища, ніж серед хворих осіб. Як відомо, IgE задіяний у механізмах місцевого імунітету, що може пояснити підтримання реактивованого стану герпесвірусів зниженням імунного нагляду в верхніх дихальних шляхах і прилеглих тканинах (вхідних воротах, зоні первинного афекту), де розташовується трійчастий нерв. Крім того, дефіцит IgE сприяє формуванню вогнищ так званого холодного запалення, які відзначалися у деяких пацієнток досліджуваної групи [48]. Не дивно, що найтіснішою виявилася асоціація цієї імунної дисфункції з продуктивними синуїтами додаткових пазух носу. Цей імуноглобулін в нормі ініціює розвиток ексудативної запальної реакції, що сприяє видаленню патогенів із тканин на поверхню слизової оболонки, подалі від трійчастого нерву. Послаблення захисної ексудативної реакції при дефіциті IgE може сприяти проникненню патогену і спровокованої ним запальної і автоімунної реакції вглиб тканин із залученням в тому числі трійчастого нерву або структур, функціонально пов'язаних з ним [41]. Більше того, завдяки накопиченим клінічним повідомленням стала відома асоціація цього імунодефіциту зі зниженням порогу ноцицепції і розвитку персистуючих рефрактерних до лікування алгічних феноменів.

Кілька останніх досліджень знову привернули увагу медичної спільноти до необхідності адекватного діагностування ізольованого дефіциту IgE в клінічній практиці. Так, Famuyiwa A. та спів. в 2012 році провели дослідження, присвячене ізольованому дефіциту IgE, показавши, що ця імунна дисфункція пов'язана з хронічними синупульмональними інфекціями. В 59% випадків були діагностовані хронічні синупульмональні інфекційні ураження, рідше виявлялися хронічний риносинуїт, бронхіальна астма і хронічне обструктивне захворювання легень [20]. В нещодавньому популяційному дослідженні за участю 18487 осіб, проведеному Magen E. зі спів., встановлена асоціація селективного дефіциту IgE з бронхіальною астмою і гіперреактивністю бронхів у дітей і хронічними синуїтами, середнім отитом, автоімунними і онкологічними ураженнями у дорослих [30]. У нещодавньому мультицентровому дослідженні, виконаному Jann S. зі спів., показана клінічна ефективність в/в імуноглобуліну при рефрактерному нейропатичному болю, в тому числі – тригемінальній невралгії [25]. В деяких повідомленнях йшлося про успіхи імуноглобулінотерапії при ізольованому дефіциті IgE [22, 38]. Можливо, протибольовий ефект імуноглобуліну опосередковується, окрім всього іншого, й досягненням субкомпенсації дефіциту IgE, який за нашими даними часто зустрічається у пацієнтів з атиповою рефрактерною тригемінальною невралгією.

Підсумовуючи необхідно підкреслити, що всі виявлені хвороби імунної системи можуть сприяти зниженню імунного нагляду над латентними герпесвірусами і супроводжуються підвищеним ризиком формування реактивованих герпесвірусних інфекцій. Крім того, деякі імунодефіцити можуть бути тісніше асоційовані з наявною невралгією, зокрема – дефіцит IgE та дефіцит мієлопероксидази фагоцитів – внаслідок індукції холодного продуктивного запалення у верхніх дихальних шляхах і мозкових оболонках із вторинним залученням трійчастого нерву, а дефіцит природних кілерів і природних кілерних клітин – завдяки порушенню імунорегуляторних механізмів та схильності до розвитку ситемного запального процесу, що знижує поріг больового

сприйняття, а також у зв'язку з послабленням контролю над VZV у сенсорних гангліях. Противірусне лікування не впливало на перебіг гуморальних і фагоцитаних порушень і призводило до невеликої позитивної динаміки з боку кількості природних кілерів і природних кілерних клітин у хворих з відповідними імунними дисфункціями, що ми пов'язали з дією препарату альфа-інтерферону. Загалом, всі хворі потребували додаткового проведення імунотерапії після курсу противірусного лікування для компенсації наявного імунодефіциту і попередження реактивації герпесвірусів у подальшому.

І, нарешті, останнє питання стосується послідовності подій. Справді, що є первинним – атипова рефрактерна тригемінальна невралгія, імунні дисфункції або герпесвірусні інфекції у паієнтів, що брали участь у даному дослідженні. За даними статистики реактивовані інфекції, зумовлені герпесвірусами, трапяються не частіше, ніж у 10-20% представників популяції, здебільшого – імуноскомпрометованих пацієнтів. Натомість ознаки неконтрольованої герпесвірусної інфекції відзначалися серед осіб з атиповою рефрактерною тригемінальною невралгією більш, ніж в 90% випадків. У чому може бути причина такої асоціації? Справді, у цих пацієнтів відзначався виразний щоденний головний біль, що може мати імуносупресивний вплив і опосередковувати тим самим реактивацію опортуністичних агентів. Крім того, вони приймали раніше ряд протибольових ліків, включаючи антиконвульсанти, імуносупресивні властивості яких добре відомі. Однак нами було рекомендовано не застосовувати неефективну протибольову терапію під час противірусного лікування і включення в досліджувану групу вимагало підтримання цієї рекомендації. Принаймні в третині випадків нами були виявлені аналогічні імунні порушення серед найближчих родичів пацієнта, які не страждали на невралгію і не приймали імуносупресивних ліків. В 20% випадків вдалося виявити аналогічні порушення в імунограмах пацієнтів досліджуваної групи, виконаних до моменту розвитку невралгії. Імунні порушення, які були ідентифіковані як імунодефіцит, здебільшого проявляли стійкість до противірусного лікування, не усуваючись ні при купіюванні реактивованої герпесвірусної інфекції, ні при усуненні або виразному зменшенні больового синдрому. Ці дані дозволяють нам стверджувати, що виявлені імунодефіцити, особливо – дефіцит IgE і NK/NKT-клітин, що траплялися найчастіше, є самостійними чинниками ризику розвитку атипової рефрактерної тригемінальної невралгії у пацієнтів з або без судинно-васкулярного конфлікту. Це вплив може реалізовуватися як за рахунок погіршання контролю над герпесвірусними агентами, так і завдяки сприянню індукції запальних та автореактивних змін в умовах реактивованої інфекції.

Необхідним є виконання більших за кількістю учасників досліджень із залученням плацебо-контролю, присвячених вивченню асоціації атипової рефрактерної тригемінальної невралгії і реактивованої герпесвірусної інфекції і оцінці ефективності і безпечності противірусного лікування в цих випадках.

ВИСНОВКИ.

1. Фенотип рефрактерної атипової невралгії трійчастого нерву тісно асоційований з реактивованими герпесвірусними інфекціями і є гетерогенним станом за механізмом безпосереднього залучення трійчастого нерву, що може бути наслідком прямого або опосередкованого впливу реактивованих герпесвірусних інфекцій людини. Найчастіше фенотип рефрактерної атипової тригемінальної невралгії асоційований з реактивованими VZV-, HHV-7- та рідше іншими герпесвірусними інфекціями, виявлення яких пов'язано з певними технічними труднощами, які мають бути подолані в клінічній практиці.
2. У пацієнтів з атиповою рефрактерною тригемінальною невралгією, асоційованою з реактивованою герпесвірусною інфекцією, залученням трійчастого нерву може бути обумовлено як прямим (zoster sine herpete, продуктивний синуїт, тригемінальний неврит), так і непрямим впливом вірусу внаслідок ураження ЦНС (VZV-васкулопатія, HHV-7-менінгомієліт), компресії корінця і нервових волокон (псевдопухлина мосто-мозочкового кута, тромбоз кавернозного синусу), автоімунної демієлінізації (розсіяний скороз) та індукції системного запалення з ймовірним зниженням порогу ноцицепції (цервікогенна цефалгія, атиповий судинно-васкулярний конфлікт).
3. У пацієнтів з фенотипом рефрактерної атипової тригемінальної невралгії, асоційованої з реактивованою герпесвірусною інфекцією, відзначаються малі імунні дисфункції, які стосуються переважно клітинного природженого і гуморального адаптивного імунітету, що не пов'язані з герпесвірусною інфекцією або медикамент-індукованою імуносупресією та виявляються в деяких випадках у найближчих родичів респондентів; особливо тісною є асоціація з ізольованим дефіцитом IgE та NK/NKT-клітин.
4. Комбіноване противірусне лікування, що включає валацикловір і рекомбінантний альфа2b-інтерферон, є високоефективним для усунення реактивованої герпесвірусної інфекції у короткостроковій перспективі (65%

випадків), середньої ефективності – щодо зниження інтенсивності невралгічного болю (52% випадків) і малоефективним для корекції імунних порушень (частковий ефект у 17% випадків) при фенотипі рефрактерної атипової тригемінальної невралгії, асоційованій з реактивованою герпесвірусною інфекцією. Найбільша ефективність апробовуваного лікування зареєстрована у підгрупі пацієнтів, у яких відзначалася постгерпетична невралгія після лицьового zoster sine herpete, тому це – основна цільова когорта для клінічного застосування запропонованої противірусної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Зозуля Ю.П., Лісяний М.І., Федірко В.О.* зі спів. Синдроми дисфункції черепних нервів за гіперактивним типом: фактори патогенезу та їх значення для лікувальної тактики // Український медичний часопис. – 2008. – №3(65). – С. 111–116.
2. *Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В.* Імунозалежна форма мігрені // Український неврологічний журнал. – 2008. – № 2. – С. 27–37.
3. *Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В., Царик В.В.* Клініка, діагностика і лікування ізольованого дефіциту IgE: огляд літератури і описання клінічних випадків // Імунологія та алергологія. – 2012. – №3. – С. 5–21.
4. *Мальцев Д.В.* Герпесвірусні нейроінфекції людини. К.: Технопак, 2014. –367 с.
5. *Мальцев Д.В.* Клінічний випадок дефіциту мієлопероксидази фагоцитів // Український медичний часопис. – 2014. – № 5(103). – С. 184–191.
6. *Федірко В.О.* Діагностика та хірургічне лікування нейроваскулярно-компресійних синдромів черепних нервів // автореф. дис. на здоб. наук. зван. д. мед.н., 2010, 36 с.
7. *Федірко В.О.* Синдроми гіперактивної дисфункції черепно-мозкових нервів — фактори та механізми патогенезу. В кн.: Матеріали III з'їзду нейрохірургів України (23–25 вересня 2003 р., Алушта, Крим). – 2003. – с. 280.
8. *Adachi M.* A case of Varicella zoster virus polyneuropathy: involvement of the glossopharyngeal and vagusnerves mimicking a tumor // AJNR. Am. J. Neuroradiol. – 2008. – Vol. 29(9). – P. 1743–1745.
9. *Adour K.K., Ruboyianes J.M., Von Doersten P.G.* Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1996. – Vol. 105(5). – P. 371–378.
10. *Almerigogna F., Fassio F., Giudizi M.G. et al.* Natural killer cell deficiencies in a consecutive series of children with herpetic encephalitis // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 24(1). – P. 231–238.
11. *Backström E., Chambers B.J., Ho E.L. et al.* Natural killer cell-mediated lysis of dorsal root ganglia neurons via RAE1/NKG2D interactions // Eur. J. Immunol. — 2003. — Vol. 33(1). — P. 92–100.
12. *Banovic T., Yanilla M., Simmons R. et al.* Disseminated Varicella Infection Caused by Varicella Vaccine Strain in a Child With Low Invariant Natural Killer T Cells and Diminished CD1d Expression // J. Infect. Dis. – 2011. – 204(12). – P. 1893–1901.
13. *Biron C.A., Byron K.S., Sullivan J.L.*. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 320(26). – P. 1731–1735.
14. *Bogduk N., Gavind J.* Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 959–968.
15. *Chan J., Bergstrom R.T., Lanza D.C., Oas J.G.* Lateral sinus thrombosis associated with zoster sine herpete // Am. J. Otolaryngol. 2004. — Vol. 25(5). — P. 357–360.
16. *Chochola J., Yamaguchi Y., Moguilevsky N. et al.* Virucidal effect of myeloperoxidase on human immunodeficiency virus type 1-infected T cells // Antimicrob. Agents Chemother. – 1994. – Vol. 38(5). – P. 969–972.
17. *Dworkin R.H., O'Connor A.B., Kent J., Mackey S.C.* Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations // Pain. – 2013– Vol. 154(11). – P. 2249–2261.
18. *El Messaoudi K., Verheyden A.M., Thiry L. et al.* Human recombinant myeloperoxidase antiviral activity on cytomegalovirus // J. Med. Virol. – 2002. –Vol. 66(2). – P. 218–223.
19. *Eller J.L., Raslan A.M., Burchiel K.J.* Trigeminal neuralgia: definition and classification // Neurosurg. Focus. – 2005. – Vol. 18(5). – E3.
20. *Famuyiwa F., Rubinstein I.* Chronic Sinopulmonary Inflammatory Diseases in Adults with Undetectable Serum IgE in Inner-City Chicago: A Preliminary Observation // Lung. — 2012. — Vol. 190(3). — P. 291–294.
21. *Fedirko V.* On pathogenesis of Cranial nerves hyperactive dysfunction syndrome // 13th European Congress of Neurosurgery, Glasgow (UK), September 2-7, 2007. — P. 655–659.
22. *García Pavón Osorio S., López Tiro J.J., Gómez Vera J.* IgE deficiency: a forgotten disease? // Rev. Alerg. Mex. — 2009. — Vol. 56(6). — P.192–197.

23. *Gilden D.H., Cohrs R.J., Hayward A.R. зі співв.* Chronic varicella-zoster virus ganglionitis--a possible cause of postherpetic neuralgia // J. Neurovirol. — 2003. — Vol. 9(3). — P. 404–407.
24. *Hüfner K., Arbusow V., Himmelein S. et al.* The prevalence of human herpesvirus 6 in human sensory ganglia and its co-occurrence with alpha-herpesviruses // J. Neurovirol. — 2007. — Vol. 13(5). — P. 462–467.
25. *Jann S., Francia A., Fruguglietti M.E. et al.* Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin as adjuvant treatment for refractory neuropathic pain. Results of an open-label, multicenter study // Pain Med. – 2012. – Vol. 13(10). – P. – 1334–1341.
26. *Kallio-Laine K., Seppänen M., Aittoniemi J. et al.* HLA-DRB1*01 allele and low plasma immunoglobulin G1 concentration may predispose to herpes-associated recurrent lymphocytic meningitis // Hum. Immunol. – 2010. – Vol. 71(2). – P. 179–181.
27. *Kasahara M., Ichinohe T., Sano T. et al.* A case of zoster sine herpete of the trigeminal nerve // Bull. Tokyo Dent. Coll. — 2011. — Vol. 52(1). — P. 47–51.
28. *Kasahara M., Ichinohe T., Sano T., et al.* A case of zoster sine herpete of the trigeminal nerve. Bull. Tokyo Dent. Coll. – 2011. – Vol. 52(1). – P. 47–51.
29. *Krohel G.B., Richardson J.R., Farrell D.F.* Herpes simplex neuropathy // Neurology. – 1976. – Vol. 26(6 PT 1). – P. 596–597.
30. *Magen E., Schlesinger M., David M. et al.* Selective IgE deficiency, immune dysregulation, and autoimmunity // Allergy Asthma Proc. —2014. — Vol. 35(2). — e27–33.
31. *Maltsev D.V., Kazmirchuk V.E.* Herpesvirus neuroinfections in immunocomporimised patients: diagnosis and preventive treatment // Allergy, asthma and immunopathology: from basic scince to clinical management, London, — 2013. — April 27-30. — P. 105–107.
32. *Maltsev D.V., Kazmirchuk V.E., Grytsyk V.F. et al.* The Possibility of Using Serum Concentrations of the Tumor Necrosis Factor-Alpha as a Biomarker in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Associated With the Human Herpes Virus Neuroinfections // International Journal of BioMedicine. — 2012. — Vol 2 (1). — P. 16–25.
33. *Mason A., Ayres K., Burneikiene S., Villavicencio A.T., Nelson E.L., Rajpal S.* A novel case of resolved postherpetic neuralgia with subsequent development of trigeminal neuralgia: a case report and review of the literature // Case Rep. Med. – 2013. – 2013. – 398513.
34. *Merigan T.C., Gallagher J.G., Pollard R.B., Arvin A.M.* Short-course human leukocyte interferon in treatment of herpes zoster in patients with cancer // Antimicrob. Agents Chemother. — 1981. — Vol. 19(1). — P. 193–195.
35. *Miranda C.M., Torres T.J.P, Larrañaga L.C, Acuña L.G.* Meningomyelitis associated with infection by human herpes virus 7: report of two cases // Rev. Med. Chil. — 2011. — Vol. 139(12). — P. 1588–1591.
36. *Mitrofanova L.B., Mitrofanov N.A., Shliakhto E.V., Koval'skiĭ G.B.* Spinal osteochondrosis, mesenchymal dysplasia and herpes infection // Arkh. Patol. – 2006. – Vol. 68(6). – P. 23–25.
37. *Nagel M.A., Gilden D.* Complications of varicella zoster virus reactivation // Curr. Treat. Options Neurol. – 2013. – Vol. 15(4). – P. 439–453.
38. *Pate M.B., Smith J.K., Chi D.S., Krishnaswamy G.* Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective // Clin. Mol. Allergy. — 2010. — Vol. 8:3.
39. *Pazos-Añón R., Machado-Costa C., Farto E., Abreu J.* Ramsay-Hunt syndrome complicated with cerebral venous thrombosis in an HIV-1-infected patient. Enferm. Infec. Microbiol. Clin. – 2007. – Vol. 25(1). – P. 69–70.
40. *Peñarrocha M., Bagán J.V., Alfaro A., Peñarrocha M.* Acyclovir treatment in 2 patients with benign trigeminal sensory neuropathy // J. Oral. Maxillofac. Surg. — 2001. — Vol. 59(4). — P. 453–456.
41. *Polmar S.H., Waldmann T.A., Terry W.D.* IgE in immunodeficiency // Am. J. Pathol. — 1972. — Vol. 69(3). — P. 499–512.
42. *Ramos F., Monforte C., Luengo A. Acute sensory neuropathy associated with a varicella-zoster infection // Rev. Neurol. — 1999. — Vol. 28(11). — 1067–1069.*
43. *Roullet E., Assuerus V., Gozlan J. et al. Cytomegalovirus multifocal neuropathy in AIDS: analysis of 15 consecutive cases // Neurology. — 1994. — Vol. 44(11). — P. 2174–2182.*
44. *Saulsbury F.T.* Selective IgA deficiency temporally associated with Epstein-Barr virus infection // J. Pediatr. – 1989. – Vol. 115(2). – P. 268–270.
45. *Simon C.O., Seckert C.K., Dreis D., Reddehase M.J., Grzimek N.K.* Role for tumor necrosis factor alpha in murine cytomegalovirus transcriptional reactivation in latently infected lungs // J. Virol. – 2005. – Vol. 79(1). – P. 326-40.
46. *Sjaastad O., Bakketeig L.S.* The rare, unilateral headaches. Vågå study of headache epidemiology // J. Headache Pain. – 2007. – Vol. 8(1). – P. 19–27.

47. *Smith J.K., Krishnaswamy G.* Selective IgE deficiency // http://www.uptodate.com/contents/selective-ige-deficiency.
48. *Smith J.K., Krishnaswamy G.H., Dykes R., et al.* Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia // Ann Allergy Asthma Immunol. — 1997. — Vol. 78(3). — P. 313–318.
49. *Stalker W.H.* Facial neuralgia associated with recurrent herpes simplex // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. – 1980. – Vol. 49(6). – P. 502–503.
50. *VanElzakker M.B.* Chronic fatigue syndrome from vagus nerve infection: a psychoneuroimmunological hypothesis // Med. Hypotheses. — 2013. — Vol. 81(3). — P. 414–423.
51. *Vurdelja R.B., Budincević H., Prvan M.P.* Central poststroke pain // Lijec. Vjesn. — 2008. — Vol. 130(7-8). — P. 191–195.
52. *Watkins L.R., Maier S.F.* Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 1999. – Vol. 96(14). – P. 7710–7713.
53. *Yoshikawa T., Ihira M., Asano Y. et al.* Fatal adult case of severe lymphocytopenia associated with reactivation of human herpesvirus 6 // J. Med. Virol. – 2002. – Vol. 66(1). – P. 82–85.

РЕЗЮМЕ

Рефрактерная атипичная тригеминальная невралгия, ассоциированная с реактивирован герпесвирусной инфекцией: патогенетическая связь и эффективность комбинированного противовирусного лечения

Мальцев Д.В., Федирко В.А., Лисяный М.И., Васильева И.Г.

Цель работы: провести поиск возможной патогенетической связи между атипичной рефрактерной невралгией тройничного нерва и реактивированной герпесвирусной инфекцией и изучить эффективность и безопасность комбинированного противовирусного лечения в таких случаях.

Материалы и методы. Полный курс двухмесячной терапии прошли 23 пациентки (группа исследования, n = 23). Другие больные или отказались от лечения, или не соблюдали надлежащим образом назначенную терапию (контрольная группа, n = 15). Апробированная схема комбинированной противовирусной терапии включала валацикловир per os в дозе 3 г/сут, разделенную на три приема по 1 г каждые 8 ч, и рекомбинантный альфа2b-интерферон в дозе 3 млн. МЕ п/к 1 раз в 2 суток вечером в течение 2 месяцев подряд.

Результаты исследования. Реактивированная герпесвирусная инфекция диагностирована более чем в 90% случаев. Отмечались постгерпетическая невралгия после zoster sine herpete, VZV-васкулопатия, VZV-индуцированная псевдоопухоль мостомозжечкового угла, рассеянный склероз, ассоциированный с EBV, цервикогенная боль, шейный HHV-7 менингомиелит, вирус-индуцированный продуктивный синусит, тромбоз кавернозного синуса, вирусный неврит/невропатия тройничного нерва. Среди иммунных дисфункций преобладали дефицит IgE и NK/NKT-клеток. Комбинированное противовирусное лечение оказалось высокоэффективным для устранения реактивированной герпесвирусной инфекции в краткосрочной перспективе (65% случаев), средней эффективности - для снижения интенсивности невралгической боли (52% случаев) и малоэффективным для коррекции иммунных нарушений (частичный эффект в 17% случаев).

Выводы. Необходимо проведение большего по количеству участников плацебо-контролируемого исследования в данном направлении.

Ключевые слова: тригеминальная невралгия, герпесвирусы, противовирусное лечение.

ABSTRACT

Refractory atypical trigeminal neuralgia associated with reactivated herpes virus infection: pathogenic link and the effectiveness of combined antiviral treatment

Maltsev D.V., Fedirko V.A., Lisyanyy M.I., Vasilyeva I.G.

Purpose: to search for a possible pathogenetic link between refractory atypical trigeminal neuralgia and reactivated herpes virus infection and to study the efficacy and safety of combined antiviral treatment in such cases.

Materials and methods. Full two-month course of treatment were 23 patients (study group, n = 23). Other patients either refused treatment or not followed properly prescribed therapy (control group, n = 15). Combined antiviral therapy included valaciclovir per os at a dose of 3 g/day divided into three doses of 1 g every 8 hours and recombinant alfa2b-interferon at a dose of 3 million MO 1 every 2 days in the evening for 2 months row.

Results. Reactivated herpes infection occurred more than 90% of cases. There have been post-herpetic neuralgia after zoster sine herpete, VZV-vasculopathy, VZV-induced pseudotumor of cerebellarpontic angle, multiple sclerosis associated with EBV, cervicogenic pain, cervical HHV-7-meningomyelitis, virus-induced productive sinusitis, cavernous sinus thrombosis, viral neuritis/neuropathy of trigeminal nerve. Among immune dysfunction dominated deficiency of IgE and NK/NKT-cells. Combined antiviral treatment was highly effective for the removal of reactivated herpes infection in the short term (65% of cases), average efficiency - to reduce the intensity of neuralgic pain (52%) and ineffective to correct immune disorders (partial effect in 17% of cases).

Conclusions. Is needed larger number of participants, placebo-controlled study in this direction.

Keywords: trigeminal neuralgia, herpesvirus, antiviral treatment.