



Н. П. ВОЛОШИНА, В. В. ВАСИЛОВСЬКИЙ, М. Є. ЧЕРНЕНКО

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

Етіотропна протівірусна хіміотерапія у лікуванні оперізувального герпесу

Установлено, що на тлі терапії валацикловіром (Герпевал 500) незалежно від типу імунодефіциту нормалізується робота імунної системи, про що свідчать показники клітинної та гуморальної ланок. Препарат Герпевал 500 за критеріями ефективності та переносності є порівняним з референтним валацикловіром. Обидва препарати мають високий профіль безпечності: всі пацієнти добре перенесли лікування, не відзначено будь-яких клінічно значущих побічних ефектів. Терапія валацикловіром зручна для пацієнтів, дає змогу підвищити якість життя і відновити соціальну активність.

Ключові слова: herpes zoster, етіотропна терапія, валацикловір, імунна система, ефективність, безпечність.

Оперізувальний лишай (*herpes zoster*) — захворювання, яке спричиняється вірусом герпесу 3-го типу. В його основі лежить реактивація латентної гангліо-асоційованої вірусної інфекції з ураженням шкірного покриву і нервової системи. У типових випадках оперізувальний герпес виявляється лихоманкою, болем і пухирцевими висипаннями на шкірі, розташованими по ходу нервів [10, 14, 16].

Захворюваність на оперізувальний лишай становить від 0,4 до 1,6 випадку на 1000 осіб віком до 20 років і від 4,5 до 11,8 випадку на 1000 осіб — у старших вікових групах. Чоловіки і жінки хворіють з однаковою частотою. До важливих чинників ризику розвитку *herpes zoster* відносять стрес, переохолодження і фізичну травму. Ускладнення захворювання найчастіше виникають в осіб літнього віку, за наявності супутньої аутоімунної, онкологічної та гематологічної патології, цукрового діабету, при прийомі імуносупресивних препаратів (кортикостероїдів, цитостатиків). ВІЛ-інфекція негативно впливає як на ризик розвитку, так і на ступінь тяжкості дерматозу. Так, захворюваність на оперізувальний лишай в осіб віком від 20 до 50 років у ВІЛ-інфікованих майже у 8 разів перевищує таку в імунокомпетентних осіб. Рецидиви захворювання трапляються менш ніж у 5 % осіб [14, 45].

© Н. П. Волошина, В. В. Василівський, М. Є. Черненко, 2014

Особливістю збудника вітряної віспи та оперізувального герпесу — *Varicella zoster virus* (VZV) підродина *Alphaherpesvirinae* сімейства *Herpesviridae* — є здатність тривалий час персистувати в сенсорних гангліях нервової системи та реактивуватися під впливом несприятливих ендогенних та/або екзогенних чинників. Фактично, йдеться про дві клінічні форми захворювання, спричинені одним і тим самим етіотропним агентом. Дерматоз маніфестує первинною інфекцією — вітряною віспою, потім переходить у латентну фазу з локалізацією в гангліях задніх корінців спинного мозку і гангліях черепних нервів, рецидивуючи згодом в оперізувальний лишай [10, 12, 14].

Головний шлях передачі VZV — повітряно-краплинний. Після реплікації вірусів на слизових оболонках дихальних шляхів відбувається їх міграція в лімфатичні вузли і CD4⁺-лімфоцити, а також в епітеліальні клітини. Інфікування закінчень чутливих нервів опосередковується дією позаклітинного вірусу. наявного у великій кількості у везикулах на шкірі. Подальше поширення VZV у макроорганізмі може відбуватися гематогенним, лімфогенним і нейрогенним (по аксонах чутливих нервів) шляхами. Вірус інфікує сенсорні ганглії нервової системи, що забезпечує його довічну персистенцію в організмі людини. Продукти активації деяких генів вірусу спричиняють блокаду інтерферону, зменшення експресії низки

рецепторів на імунокомпетентних клітинах, унаслідок чого VZV набуває здатності «вислизати» від захисних механізмів імунної системи людини.

Зниження напруженості клітинних реакцій призводить до реактивації вірусу, що супроводжується ураженням не лише шкіри, а й нервових закінчень. Хронічна герпетична інфекція є ознакою первинного або вторинного імунодефіцитного стану та своєрідною стигмою порушення діяльності імунної системи. Наявність будь-якої хронічної інфекції має антигенстимулювальний вплив на імунну систему, що може спричинити формування низки аутоімунних захворювань. Тому пацієнти із хронічною герпетичною інфекцією потребують підвищеної уваги, зокрема ретельного додаткового обстеження.

Гістологічно при реактивації вірусу в гангліях виявляють крововиливи, набряк і лімфоцитарну інфільтрацію вздовж усього чутливого нерва. Характер цих змін визначає наявність і ступінь вираження больового синдрому.

Виділяють такі клінічні форми оперізувального лишаю: везикулярну, без висипання (*zoster sine herpette*), генералізовану, дисеміновану, слизових оболонок, офтальмогерпес, синдром Ханта, а також атипові (бульозну, геморагічну, виразково-некротичну, гангренозну, абортивну) [14]. За локалізацією виділяють ураження тригемінального (гасерова) і колінчастого вузлів, шийних, грудних та попереково-крижових гангліїв. На думку більшості фахівців, найчастіше уражуються ділянки шкіри, які іннервують спінальні та трійчастий нерви, причому найчастіше у патологічний процес залучаються торакальні дерматоми. За даними інших авторів, герпетичне ураження гасерова вузла трапляється частіше, ніж спінальні гангліоніти [17].

Зазвичай захворювання маніфестує больовим синдромом. Близько 70—80% пацієнтів з оперізувальним лишаєм у продромальний період скаржаться на біль в ураженому дерматомі, в зоні якого згодом виникають шкірні висипання.

У продромальний період біль може мати постійний або нападopodobний характер. Найчастіше біль описують як такий, що пече, стріляє, коле або пульсує. Деякі хворі відчувають біль лише при дотикі. У деяких пацієнтів провідним клінічним симптомом є виражений свербіж шкіри. Продромальний період зазвичай триває 2—3 дні, іноді — тижні. Часто мають місце парестезії в уражених ділянках. Інтенсивність больового синдрому визначається ступенем залучення периферичних нервів у патологічний процес. Через 2—7 днів на шкірі починають виникати типові для оперізувального лишаю висипання. У разі класичного перебігу *herpes zoster* — це ефемерна еритема, набряк, потім множинні папули, які швидко (протягом 2—3 днів) трансформуються у везикули. Ефлоресценції схильні до групування та злиття. Внаслідок приєднання вторинної піококової інфекції спостерігається пустулізація у вогнищах.

Виражені загальноінфекційні вияви (лихоманка, цефалгія, міалгія, втомлюваність, загальне нездужання), а також збільшення регіональних лімфатичних вузлів мають місце менш ніж у 20% пацієнтів. За даними деяких авторів, при дослідженні цереброспінальної рідини при оперізувальному лишаї виявляють лімфоцитарний плеоцитоз [26]. Через 3—5 днів на місці везикул виникають ерозії та утворюються кірочки, які зникають протягом 3—4 тиж. На місці висипання зазвичай тривалий період зберігається гіпо- або гіперпігментація. Якщо період появи нових везикул триває понад 1 тиж, це свідчить про високу ймовірність наявності у пацієнта імунодефіцитного стану. На слизових оболонках замість кірочок утворюються неглибокі ерозії. Висипання на слизових оболонках може взагалі залишатися непоміченим.

Важливо, що при оперізувальному герпесі поширення патологічного процесу відповідає певному дерматому на одному боці тіла і не перетинає анатомічну середню лінію тулуба за винятком зон змішаної іннервації. В імунокомпетентних пацієнтів зазвичай уражається один дерматом, однак через індивідуальну варіабельність іннервації в процес можуть бути залучені сусідні дерматоми. Висипання зазвичай супроводжується такими самими больовими відчуттями, як і в продромальний період. Проте в деяких випадках больовий синдром може виникнути лише в гострий період захворювання.

При абортивній формі *herpes zoster* висипання на шкірі обмежуються еритемою і папулами без трансформації в порожнинні елементи. При геморагічній формі оперізувального лишаю вміст везикул найчастіше кров'янистий, патологічний процес поширюється не лише на епідерміс, а й на дерму, після зникнення висипань можливе утворення рубців. До найтяжчих різновидів *herpes zoster* належать некротична і дисемінована форми оперізувального лишаю [14].

Біль протягом усього періоду існування висипань зазвичай має інтенсивний пекучий характер, зона його поширення відповідає корінцям ураженого ганглію. Найчастіше біль посилюється вночі і внаслідок впливу різних подразників (тактильних, температурних тощо). При об'єктивному огляді можна виявити порушення чутливості у вигляді гіперестезії, гіпостезії або анестезії, включаючи *anesthesia dolorosa* тощо, які зазвичай обмежені ділянкою висипань, різноманітні за формою та інтенсивністю.

Ступінь вираження больового синдрому не завжди корелює з тяжкістю шкірних виявів. У частини хворих, незважаючи на тяжку гангренозну форму ураження шкіри, біль є незначним і короткочасним, у інших — спостерігається тривалий інтенсивний больовий синдром при мінімальних шкірних виявах.

При гангліоніті гасерова вузла мають місце біль, порушення чутливості й висипання в зоні іннервації однієї (I, II або III), двох або (рідко) всіх гілок трійчастого нерва. При офтальмогерпесі можливі кератит,

епісклерит, іридоцикліт, у поодиноких випадках — ураження сітківки ока, оптичний неврит з виходом в атрофію зорового нерва, а також глаукома. Можливе ураження III, IV, VI черепних нервів, що виявляється окооруховими розладами і птозом.

Інфекція, спричинена VZV і вірусом простого герпесу (*Herpes simplex virus* (HSV)), — найчастіша причина паралічу Белла, шкірних виявів при цьому може не бути, а етіологічну роль VZV або HSV можна встановити за допомогою лабораторних методів дослідження. Часто герпетичне ураження VII черепного нерва виявляється не лише периферичним прозопарезом, а і синдромом Ханта (при ураженні колінчастого вузла) [32]. Ураження VIII черепного нерва зазвичай дебютує шумом у вухах. Гіпоакузія може виникати не лише при ураженні слухового нерва, а і при залученні апарату середнього вуха. Вестибулярні розлади зазвичай розвиваються повільно і варіюють від легкого запаморочення до грубої вестибулярної атаксії.

При локалізації висипань у ділянці іннервації IX черепного нерва мають місце біль і порушення чутливості в зоні м'якого піднебіння, піднебінної дужки, язика, задньої стінки глотки.

Унаслідок розвитку герпетичних радикулітів і невритів іноді спостерігаються рухові розлади, які зазвичай відповідають зоні сенсорних порушень. Ураження шийних вузлів супроводжується висипаннями на шкірі шиї і волосистої частини голови. При гангліоніті нижньошийної та верхньогрудної локалізації може спостерігатися синдром Стейнброчера (біль у руці супроводжується набряком кисті, трофічними розладами у вигляді ціанозу і стоншення шкірного покриву, гіпергідрозу, ламкості нігтів) [10]. Гангліоніти грудної локалізації часто симулюють клінічну картину стенокардії, інфаркту міокарда, що призводить до помилок у діагностиці. При герпетичному ураженні гангліїв попереково-крижової ділянки виникає біль, який симулює панкреатит, холецистит, ниркову кольку, апендицит. У зв'язку з розвитком гангліорадикулітів викликаються симптоми Нері, Ласега, Мацкевича, Васермана. Нейрогенний сечовий міхур з порушеннями сечовипускання за периферичним типом може асоціюватися з оперізувальним герпесом сакральних дерматомів S2—S4. Гострий та хронічний герпетичний енцефаліт і мієліт є серйозними ускладненнями, які часто призводять до летального наслідку або інвалідизації [10, 26, 34].

Больовий синдром — найчастіший вияв оперізувального лишая при ураженні периферичної нервової системи. У частини пацієнтів висипання і біль зберігаються нетривалий час, у 10—20 % — виникає постгерпетична невралгія, яка може тривати місяці і навіть роки. Значно знижуючи якість життя, вона може призводити до тривалої тимчасової втрати працездатності та потребує значних фінансових витрат, тому ефективно лікування больового синдрому, асоційованого з оперізувальним герпесом, — це важливе клінічне завдання.

Згідно із сучасними уявленнями больовий синдром при оперізувальному герпесі має три фази: гостру, підгостру і хронічну [33].

Гостра герпетична невралгія виникає зазвичай у продромальний період і триває до 30 днів. У більшості пацієнтів появи болю і висипань передують відчуття печіння або свербіжу в певному дерматомі. Біль може бути таким, що коле, пульсує, стріляє, мати нападаподібний або постійний характер. У багатьох хворих больовий синдром супроводжується загальними системними запальними виявами: лихоманкою, нездужанням, міалгією, головним болем. Визначити причину болю на цій стадії дуже складно. Залежно від локалізації болю диференційний діагноз слід проводити зі стенокардією, інфарктом міокарда, гострим нападом холециститу, панкреатиту, апендициту, плевритом, кишковою колькою, вертеброгенною радикулопатією та іншими станами. Причина больового синдрому зазвичай стає зрозумілою після появи характерних висипань. Безпосередня причина продромального болю — субклінічна реактивація і реплікація VZV у нервовій тканині. Наявність сильного болю в продромальний період збільшує ризик гострої герпетичної невралгії в період висипань і ймовірність розвитку згодом постгерпетичної невралгії.

У більшості (60—90 %) імунокомпетентних пацієнтів виникнення шкірних висипань супроводжується гострим сильним болем. Вираженість гострого больового синдрому збільшується з віком. Характерною особливістю гострої герпетичної невралгії є алодинія — біль, спричинений впливом не больового стимулу, наприклад, дотиком одягу. Вважають, що алодинія в гострій фазі є предиктором виникнення постгерпетичної невралгії.

Підгостра фаза герпетичної невралгії починається після закінчення гострої фази (через 30 днів від початку продромального періоду). На тлі адекватного лікування він може бути купований або зберігається понад 120 днів, переходячи в постгерпетичну невралгію. До чинників, які призводять до хронізації болю, відносять: літній вік, жіночу стать, тривалий продромальний період, масивні шкірні висипання, локалізацію висипань у ділянці іннервації трійчастого нерва (особливо в ділянці ока) або плечового сплетіння, сильний гострий біль, наявність імунодефіциту.

При постгерпетичній невралгії пацієнти описують три типи болю:

- 1) постійний, глибокий, тупий, біль, який давить або пече;
- 2) біль спонтанний, періодичний, який коле, стріляє, схожий на удар струмом;
- 3) біль при одяганні або легкому дотику (у 90 % хворих).

Згідно з визначенням Міжнародного форуму з лікування герпесу, постгерпетична невралгія — це біль, який триває понад 4 міс (120 днів) від початку продромального періоду оперізувального лишая

[34, 37, 43]. Больовий синдром зазвичай супроводжується порушеннями сну, втратою апетиту, зниженням маси тіла, хронічною втомою, депресією, що призводить до соціальної дезадаптації пацієнтів.

Якщо в гостру фазу больовий синдром має змішаний (запальний і нейропатичний) характер, то в хронічній фазі — це типовий нейропатичний біль. Лікування різних фаз має певні особливості залежно від патогенетичних механізмів больового синдрому.

Лікування оперізувального лишая — актуальна міждисциплінарна проблема, у вирішенні якої беруть участь не лише неврологи, а й інфекціоністи, дерматовенерологи, офтальмологи, оториноларингологи, а також лікарі інших спеціальностей.

Препаратами вибору при оперізувальному герпесі залишаються синтетичні ациклічні нуклеозиди (ацикловір та його аналоги — фамцикловір і валацикловір).

Найкраще вивчено ацикловір. Механізм його дії ґрунтується на взаємодії синтетичних нуклеозидів з реплікаційними ферментами герпесвірусів. Тимідинкіназа герпесвірусів набагато швидше, ніж клітинна, зв'язується з ацикловіром, унаслідок чого препарат накопичується переважно в інфікованих клітинах. Атоми ацикловіру шикуються в ланцюг синтезованих для «дочірніх» вірусів ДНК, припиняючи патологічний процес і репродукцію вірусу. Валацикловір відрізняє висока біодоступність, що дає змогу значно зменшити дозу і кратність прийому препарату. Фамцикловір через більшу спорідненість до нього тимідинкінази герпесвірусів порівняно з ацикловіром є ефективнішим у лікуванні оперізувального лишая.

Основними схемами протівірусної терапії оперізувального герпесу в дорослих пацієнтів вважають такі: валацикловір по 1000 мг тричі на добу перорально протягом 7 діб або фамцикловір по 500 мг тричі на добу перорально протягом 7 діб, або ацикловір по 800 мг 5 разів на добу перорально протягом 7—10 діб. Ациклічні нуклеозиди слід призначати якомога раніше — в перші 72 год від моменту появи висипань на шкірі.

У продромальну і гостру фази слід призначати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), протинабрякову, десенсибілізувальну терапію.

Як відомо, золотим стандартом ефективності НПЗП і еталоном при вивченні терапевтичного потенціалу та безпечності нових і «старих» препаратів цієї групи є диклофенак натрію. Апробацію диклофенаку проведено у всіх сферах клінічного використання НПЗП, його ефективність доведено у рандомізованих клінічних дослідженнях як при ургентних станах, так і при хронічному болю. Доведено, що жоден із НПЗП не перевершує диклофенак за ефективністю, проте він може поступатися деяким з них за безпечністю.

Протизапальна активність НПЗП зумовлена пригніченням циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Більшість не-

селективних НПЗП інгібують переважно ЦОГ-1. Диклофенак інгібує обидва ізоферменти практично однаково, тому рідше спричиняє ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Препарат порушує метаболізм арахідонової кислоти і зменшує кількість простагландинів як у вогнищі запалення, так і у здорових тканинах, пригнічує ексудативну і проліферативну фази запалення. Найефективніша його дія при болях запального характеру, що важливо при лікуванні гострої герпетичної невралгії [13].

Як і всі НПЗП, диклофенак володіє антиагрегантною активністю. Він знижує проникність капілярів, стабілізує лізосомальні мембрани, зменшує синтез аденозинтрифосфату (АТФ) у процесі окисного фосфорилування, пригнічує синтез медіаторів запалення (простагландинів, гістаміну, брадікініну, лімфокінінів, факторів комплементу тощо). Препарат блокує взаємодію брадікініну з тканинними рецепторами, відновлює порушену мікроциркуляцію і знижує больову чутливість у вогнищі запалення. При тривалому застосуванні може чинити десенсибілізувальну дію.

Безпечність диклофенаку щодо виникнення серйозних ускладнень з боку ШКТ у цілому вища, ніж інших неселективних НПЗП, а у пацієнтів з відносно низьким ризиком ускладнень — порівнянна з такою селективних НПЗП [19].

Для швидкого купірування больового синдрому та гіперпіретичних реакцій також застосовують розчини парацетамолу або ацетилсаліцилової кислоти.

При постгерпетичній невралгії у вигляді хронічного невропатичного болю застосовують препарати, які пригнічують периферичну і центральну сенситизацію та активують антиноцицептивну систему: антидепресанти (перевагу віддають селективним інгібіторам зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну) та антиконвульсанти [1, 3, 22]. Показано призначення нейропротективних препаратів.

У комплексному лікуванні як гострого, так і хронічного болю використовують вітаміни групи В [7]. Описано метаболічний і нейротрофічний ефект вітаміну В₁ (тіаміну) — найважливішого компонента фізіологічної системи проведення нервових імпульсів. Установлено, що вітаміни В₆ (піридоксин) і В₁₂ (ціанокобаламін) відіграють важливу роль у процесах мієлінізації нервових волокон. Піридоксин бере участь у синтезі медіаторів не лише периферичної, а і центральної нервової системи [2, 5, 27, 39]. У деяких публікаціях зазначено, що застосування вітамінів В₁, В₆, В₁₂ разом або окремо має анальгетичну властивість [20, 24, 28—30, 36, 40, 41]. Доведено, що комбінація вітамінів В при болю інгібує ноцицептивні відповіді [24], посилює дію норадреналіну і серотоніну — головних «антиноцицептивних» нейромедіаторів [30].

У низці експериментальних досліджень виявлено виражений антиноцицептивний ефект окремих вітамінів та їх комплексів при невропатичному болю [15, 21, 25, 44]. При лікуванні комплек-

сом вітамінів групи В протягом 3 тиж у 1149 пацієнтів з больовими синдромами і парестезіями, зумовленими поліневропатіями, невралгіями, радикулопатіями, мононевропатіями, у 69% випадків спостерігали значне зменшення інтенсивності болю і парестезій [23]. В огляді праць з вивчення антиноцицептивної дії комплексу вітамінів І. Журна в 1998 р. дійшов висновку про те, що їх застосування може зменшити як скелетно-м'язовий, так і корінцевий біль у спині [29].

Є дані про синергічний ефект комплексного застосування вітамінів В₁₂, В₁, антиконвульсанта карбамазепіну, препаратів прегаболіну або габапентину щодо зниження тактильної алодинії у пацієнтів з нейропатичним болем [35, 40].

Використання комбінації вітамінів В₁, В₆, В₁₂ і диклофенаку дає змогу отримати вираженіший анальгетичний ефект на тлі зменшення тривалості терапії, що підтверджується даними низки клінічних досліджень [7, 11, 18, 31, 42], зокрема багаточетровими подвійними сліпими рандомізованими дослідженнями [35]. При комбінованій терапії гострота болю, за суб'єктивним відчуттям хворих, зменшується швидше, ніж при монотерапії НПЗП. При комбінації НПЗП з вітамінами групи В можна знизити дозу НПЗП [4, 6, 18, 31, 42]. У декількох клінічних дослідженнях з використанням комплексу вітамінів В як ад'ювантної терапії при призначенні диклофенаку знеболювальний ефект підтверджувався не лише зменшенням інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою, а й нормалізацією нічного сну та поліпшенням якості життя [35, 38, 42, 45].

Мета роботи — оцінити вплив системної хіміотерапії валацикловіром (Герпевал 500) на імунний статус і динаміку клінічних виявів рецидивної герпетичної інфекції середнього ступеня тяжкості порівняно з референтним (оригінальним) валацикловіром.

Матеріали і методи

Діагностичне обстеження, лікування та подальше спостереження проведено 120 пацієнтам (85 жінкам і 35 чоловікам) віком від 32 до 46 років з рецидивним оперізувальним герпесом різної локалізації. Для верифікації діагнозу використовували методики прямої детекції збудника за допомогою дослідження вмісту пухирцевих елементів, виділень дна ерозивних і виразкових елементів — пРІФ та полімеразної ланцюгової реакції. Серологічна імуноферментна діагностика в якісній і кількісній модифікаціях дала змогу оцінити активність інфекційного процесу.

Про ефективність роботи клітинної ланки імунної системи судили за вмістом у крові абсолютної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, результатами моноклонального імунофенотипування лімфоцитів з підрахунком абсолютної кількості клітин, які несуть маркери CD4 і CD8. Стан гуморального імунітету оцінювали за рівнем біосинтезу імуноглобулінів класів А, G, М у реакції преципітації методом раді-

альної імунодифузії. Фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові вивчали за допомогою добової тест-культури *Staphylococcus aureus* з густотою суспензії 1 млрд мікробних тіл в 1,0 мл, а також лізосомально-катіонного тесту. Дослідження системи комплемента в сироватці крові полягало у визначенні термолабільної системи білків сироватки — комплемента класичного шляху. Імунні комплекси в крові визначали за допомогою спектрофотометра з довжиною хвилі 450 нм з урахуванням оптичної густини розведеної сироватки, що відповідало концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові. У сироватці крові на багатоканальному автоматичному спектрофотометрі методом імуноферментного аналізу визначали вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерферону α (ІНФ- α).

Герпевал 500 (Фітофарм) призначали за схемою по 1000 мг тричі на добу впродовж 7 днів (основна група, n = 60). У групі контролю (n = 60) застосовували референтний валацикловір по 500 мг тричі на добу впродовж 7 днів.

Результати та обговорення

Результати імунологічного обстеження пацієнтів з виявами *herpes zoster* наведено в табл. 1, 2.

Достовірні відмінності отримані при порівнянні груп за більшістю показників, які характеризують стан клітинної та гуморальної ланок імунітету. Достовірне зниження частки CD4 на тлі зростання частки CD8 призводило до функціональних порушень, які виявлялися триразовим зниженням імунорегуляторного індексу. При цьому на тлі підвищення супресорної функціональної активності абсолютні показники CD8 достовірно знижувалися. Пригнічення кількісних параметрів, а також функціональної активності клітин лімфоцитарного ряду призводить до зменшення інтенсивності процесів їх бластної трансформації та зменшення синтезу цими клітинами інтерферонів, що спостерігали на прикладі вмісту ІНФ- α у периферичній крові. Висока функціональна активність В-клітин підтверджена зростанням рівня імуноглобулінів у периферичній крові.

Для будь-якого інфекційно-вірусного імунного процесу характерною є участь В- і Т-лімфоцитів, макрофагів, а також системи інтерферону. Утворення антитіл до оболонкових структур вірусу і мембран уражених ним клітин є лише першим етапом захисту.

Гуморальні механізми імунітету не можуть повністю запобігти активації латентного вірусу і виникненню рецидивів захворювання на тлі значного вмісту специфічних до збудника антитіл. Тому діагностичне та прогностичне значення гуморального імунітету при герпетичній інфекції не викликає сумнівів. Установлено, що вміст ІНФ- α у сироватці крові, а також здатність до продукції лейкоцитами ІНФ- α *in vitro* у хворих знижені порівняно з показниками здорових осіб у 4—5 разів. Зниження цитотоксичності НК-клітин (нормальних кілерів) спо-

Таблиця 1

Показники імунограми пацієнтів основної групи (n = 60)

Показник	До лікування	Після лікування	Через 1 міс після лікування
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$4,17 \pm 0,05$	$5,81 \pm 0,12$	$6,11 \pm 0,10$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$1,21 \pm 0,02$	$2,09 \pm 0,04$	$2,27 \pm 0,05$
CD4/CD8	$0,61 \pm 0,02$	$1,59 \pm 0,05$	$1,89 \pm 0,03$
IgG, г/л	$22,03 \pm 0,74$	$11,57 \pm 0,05$	$12,39 \pm 0,05$
IgA, г/л	$2,01 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,70$	$2,09 \pm 0,90$
IgM, г/л	$2,0 \pm 0,1$	$1,18 \pm 0,07$	$1,49 \pm 0,06$
ЦІК, ум. од.	$28,24 \pm 1,29$	$8,46 \pm 0,08$	$8,03 \pm 0,07$
ІНФ- α , пг/мл	$22,07 \pm 1,67$	$96,67 \pm 3,83$	$100,05 \pm 3,81$
ІЛ-6, пг/мл	$4,95 \pm 0,37$	$3,31 \pm 0,15$	$3,57 \pm 0,13$

Таблиця 2

Показники імунограми пацієнтів групи контролю (n = 60)

Показник	До лікування	Після лікування	Через 1 міс після лікування
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$4,09 \pm 0,04$	$5,83 \pm 0,11$	$6,13 \pm 0,10$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$1,19 \pm 0,01$	$2,11 \pm 0,04$	$2,28 \pm 0,03$
CD4/CD8	$0,59 \pm 0,03$	$1,63 \pm 0,05$	$1,91 \pm 0,04$
IgG, г/л	$21,93 \pm 0,71$	$11,59 \pm 0,05$	$12,41 \pm 0,05$
IgA, г/л	$2,03 \pm 0,13$	$2,11 \pm 0,70$	$2,06 \pm 0,60$
IgM, г/л	$2,10 \pm 0,11$	$1,18 \pm 0,07$	$1,51 \pm 0,05$
ЦІК, ум. од.	$29,01 \pm 1,02$	$8,47 \pm 0,07$	$8,01 \pm 0,09$
ІНФ- α , пг/мл	$22,08 \pm 1,71$	$96,63 \pm 2,83$	$100,07 \pm 3,91$
ІЛ-6, пг/мл	$5,01 \pm 0,13$	$3,34 \pm 0,16$	$3,59 \pm 0,15$

стерігають переважно в період рецидиву, цей показник близький до норми під час ремісії.

Підвищення синтезу лейкоцитами ІНФ- α відбувається у відповідь на зараження або загострення хронічної інфекції. У зв'язку з цим йому відводять провідну роль у природному імунитеті при усуненні клінічних виявів вірусних захворювань. ІНФ- γ (лімфоцитарний) має важливе значення для запобігання рецидиву інфекцій, спричинених хронічними збудниками. Поряд з високою цитотоксичною активністю НК-клітини здатні продукувати лімфокіни (ІНФ- γ) і цитокіни (фактор некрозу пухлини α). Їх також відносять до клітин, які здійснюють контроль за імунною клітинною диференціацією. Про функціональну недостатність Т-клітинної ланки в обох групах свідчило зниження показників імунорегуляторного індексу (рис. 1).

Аналіз результатів дослідження виявив, що динаміка нормалізації імунологічних показників у пацієнтів основної та контрольної груп була подібною (див. табл. 1 і 2). Зокрема, значення імунорегуляторного індексу зростали від 0,61 до 1,89 і від 0,59 до 1,91 відповідно (див. рис. 1).

Під впливом етіотропної хіміотерапії герпетичної інфекції у хворих обох груп відзначено зменшення площі вогнища ураження і клінічних виявів герпетичної інфекції: еритеми та набряку — на 4–6-ту добу, везикульозних висипань — на 4–12-ту добу. Формування ерозивних дефектів виявлено на

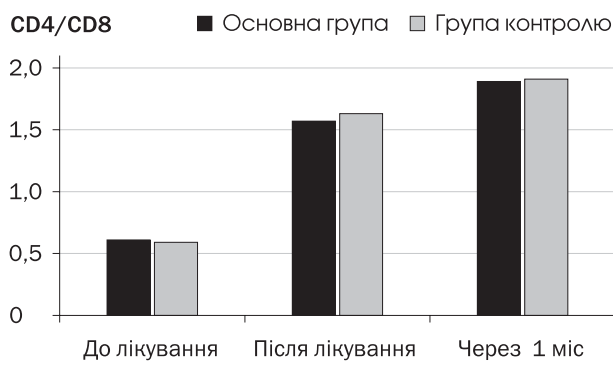


Рис. 1. Динаміка значень імунорегуляторного індексу ($p \leq 0,05$)



Рис. 2. Кількість пацієнтів із симптомами оперізувального герпесу на різних стадіях (від початку загострення до зникнення виявів) в основній групі (А; n = 60) та групі контролю (Б; n = 60)

10—18-ту добу, утворення і відпадання кірок — на 16-ту—28-му добу. Динаміка клінічних виявів була подібною у хворих обох груп, що свідчить про ефективність досліджуваних препаратів (рис. 2). Динаміка суб'єктивних скарг також була подібною.

Висновки

На тлі терапії валацикловіром (Герпевал 500) незалежно від типу імунodefіциту нормалізується робота імунної системи, про що свідчать показники клітинної та гуморальної ланок.

Препарат Герпевал 500 (валацикловір 500 мг виробництва ПАТ «Фітофарм») за основними критеріями ефективності та переносності порівняний з референтним валацикловіром.

Обидва препарати мають високий профіль безпеки: всі пацієнти добре перенесли лікування. Не відзначено будь-яких клінічно значущих побічних ефектів.

Терапія валацикловіром зручна для пацієнтів, сприяє підвищенню якості життя та відновленню соціальної активності.

Література

- Бурчинский С. Г. Возможности комплексной нейротропной фармакотерапии при нейропатических и невралгических синдромах // Здоровье Украины. — 2009. — № 4. — С. 14—15.
- Волошина Н. П., Левченко И. Л. Оптимизация лечения хронических герпетических нейроинфекций с использованием противовирусной терапии // Ліки України. — 2009. — № 3 (129). — С. 39—42.
- Данилов А. Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины // Атмосфера. Нервные болезни. — 2010. — № 4. — С. 11—18.
- Деконенко Е. П. Вирус герпеса и поражение нервной системы // Рос. мед. журн. — 2002. — № 4. — С. 46—49.
- Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Сарсания Ж. Ш. и др. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых // Лечащий врач. — 2006. — № 9. — С. 8—12.
- Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций: Справочник. — 2-е изд. — СПб, 2007. — С. 88—100, 199—212.
- Зудин А. М., Багдасарян А. Г. Опыт лечения постгеморрагических невритов у больных хронической критической ишемией нижних конечностей // Фарматека. — 2009. — № 7. — С. 70—72.
- Имаметдинова Г. Р., Чичасова Н. В. Вольтарен в практике ревматолога // Рос. мед. журн. — 2007. — № 15. — С. 1987—1991.
- Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // Рос. мед. журн. — 2006. — № 15. — С. 1073—1078.
- Корсунская И. М. Опоясывающий лишай // Рос. мед. журн. — 1998. — № 6. — С. 67—81.
- Красивина И. Г. и др. Применение фиксированной комбинации диклофенака с витаминами группы В при остеоартрозе коленных суставов // Фарматека. — 2011. — № 5. — С. 86—90.
- Львов Н. Д. Герпесвирусы человека — системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноопухотология // Рос. мед. журн. — 2012. — № 22. — С. 1133—1138.
- Насонов Е. Л., Каратеев А. Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Рос. мед. журн. — 2006. — № 25. — С. 1769—1778.
- Опоясывающий герпес / Под ред. А. А. Кубановой. — М.: ДЭКС-Пресс, 2010. — 24 с.
- Строков И. А., Ахмеджанова Л. Т., Солоха О. А. Эффективность витаминов группы В при лечении болевых синдромов // Рос. мед. журн. — 2010. — № 16. — С. 1014—1017.
- Юрочко Ф. В. Застосування валацикловіру при герпесних інфекціях // Здоров'я України. — 2006. — № 13—14. — С. 37.
- Яворская С. А., Бестужева Н. В., Воскресенская О. Н., Дамулин И. В. Двигательные нарушения, обусловленные вирусом опоясывающего лишая: описание двух случаев и обзор литературы // Неврол. журн. — 2012. — Т. 6, № 17. — С. 19—24.
- Bruggemann G., Koehler C. O., Koch E. M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // Klin. Wochenschr. — 1990. — Vol. 68, N.2. — P. 116—120.
- Cannon C. P. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. — 2006. — Vol. 368, N 9549. — P. 1771—1781.

20. Caram-Salas N.L. et al. Antinociceptive synergy between dexamethasone and the B vitamin complex in a neuropathic pain model in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. — 2004. — Vol. 47. — P. 88—91.
21. Caram-Salas N.L. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // Pharmacol. — 2006. — Vol. 77. — N 2. — P. 53—62.
22. Carey T. et al. Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking // Spine. — 1996. — Vol. 21. — P. 339—344.
23. Espana A, Redondo P. Update in the treatment of herpes zoster // Actas Dermosifiliogr. — 2006. — Vol. 97 (2). — P. 103—114.
24. Franca D. S. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 421, N 3. — P. 157—164.
25. Granados-Soto V. et al. Effect of diclofenac on the antiallodynic activity of vitamin B₁₂ in a neuropathic pain model in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. — 2004. — Vol. 47. — P. 92—94.
26. Haug A. et al. Recurrent polymorphonuclear pleocytosis with increased red blood cells caused by varicella zoster virus infection of the central nervous system: Case Report and Review of the Literature // J. Neurol. Sci. — 2010. — Vol. 292, N 1—2. — P. 85—88.
27. Hosseinzadeh H. et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B₁₂) against acute and chronic pain and inflammation in mice // Arzneimittelforschung. — 2012. — Bd. 62, H. 7. — S 324—329.
28. Johnson R. Zoster-associated pain: what is known, who is at risk and how can it be managed? // Herpes. — 2007. — Vol. 14 (suppl. 2). — P. 30—34.
29. Johnson R., Whitton T. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia // Exp. Opin. Pharmacother. — 2004. — Vol. 5 (3). — P. 551—519.
30. Jung B., Johnson R., Griffin D., Dworkin R. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster // Neurol. — 2004. — Vol. 62. — P. 1545—1551.
31. Kuhlwein A., Meyer H. J., Koehler C. O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // Klin. Wochenschr. — 1990. — Bd. 68, H. 2. — S. 107—115.
32. Lee D. H. et al. Herpes zoster laryngitis accompanied by Ramsay Hunt syndrome // J. Craniofac. Surg. — 2013. — Bd. 24, H. 5. — S. 496—498.
33. McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials // Antivir. Ther. — 2012. — Vol. 17 (2). — P. 255—264.
34. McElveen W.A. Postherpetic neuralgia differential diagnoses // <http://emedicine.medscape.com/article/1143066-overview>. Accessed 11 May 2011.
35. Mibielli M.A. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr. Med. Res. Opin. — 2009. — Vol. 25. — P. 2589—2599.
36. Mixcoatl-Zecuatl T. et al. Synergistic antiallodynic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2008. — Vol. 30, N 6. — P. 431—441.
37. Nalamachu S., Morley-Forster P. Diagnosing and Managing Postherpetic Neuralgia // Drugs Aging. — 2012. — Vol. 29. — P. 863—869.
38. Perez-Florez E. et al. Combination of Diclofenac plus B vitamins in acute pain after Tonsillectomy: a pilot study // Proc. West. Pharmacol. — 2003. — Vol. 46. — P. 88—90.
39. Reyes-Garcia G. et al. Mechanisms of analgesic action of B vitamins in formalin-induced inflammatory pain // Proc. West. Pharmacol. Soc. — 2002. — Vol. 45. — P. 144—146.
40. Reyes-Garcia G. et al. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynic effect of gabapentin in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. — 2004. — Vol. 47. — P. 76—79.
41. Rocha-Gonzalez H. I. et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. — 2004. — Vol. 47. — P. 84—87.
42. Thyregod H., Rowbotham C., Peters M. et al. Natural history of pain following herpes zoster // Pain. — 2007. — Vol. 128 (1—2). — P. 148—156.
43. Tontodonati M. et al. Post-herpetic neuralgia // Intern. J. General Med. — 2012. — Vol. 5. — P. 861—871.
44. Tyring S., Barbarash R., Nahlik J. et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 123. — P. 89—96.
45. Tyring S. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia // J. Am. Acad. Dermatol. — 2007. — Vol. 57 (suppl. 6). — P. 136—142.

Н. П. ВОЛОШИНА, В. В. ВАСИЛОВСКИЙ, М. Е. ЧЕРНЕНКО

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

Этиотропная противовирусная химиотерапия в лечении опоясывающего герпеса

Установлено, что на фоне терапии валацикловиром (Герпевал 500) независимо от типа иммунодефицита нормализуется работа иммунной системы, о чем свидетельствуют показатели клеточного и гуморального звена. Препарат Герпевал 500 по критериям эффективности и переносимости сопоставим с референтным валацикловиром. Оба препарата имеют высокий профиль безопасности: все пациенты хорошо перенесли лечение, не отмечено каких-либо клинически значимых побочных эффектов. Терапия валацикловиром является для пациентов удобной, позволяет повысить качество жизни и восстановить социальную активность.

Ключевые слова: herpes zoster, этиотропная терапия, валацикловир, иммунная система, эффективность, безопасность.

N. P. VOLOSHYNA, V. V. VASILOVSKYY, M. E. CHERNENKO

SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Etiotropic antiviral chemotherapy in the treatment of herpes zoster

It was established that during therapy with valacyclovir (*Gerpeval 500*), regardless of the type observed immunodeficiencies, there is a normalization of the immune system, as evidenced by the restoration of cellular and humoral units. *Gerpeval 500* on the main criteria of efficacy and tolerability compared well with the reference valacyclovir. Reference drugs showed a high safety profile: in patients treatment was well tolerated and there were no any clinically significant adverse effects. Valacyclovir therapy is convenient for patients, as well as to enhance the quality of life and restore social activity.

Key words: herpes zoster, etiotropic therapy, valacyclovir, immune system, efficiency, safety. □