

М.Э. Запольский<sup>1</sup>, М.Н. Лебедюк<sup>2</sup>, Н.Б. Прокофьева<sup>2</sup>, И.В. Ашанина<sup>2</sup>, К.А. Борисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Одесский областной кожно-венерологический диспансер

<sup>2</sup>Одесский национальный медицинский университет

## Новые подходы к терапии герпесвирусных поражений и постгерпетической невралгии

**Цель работы** — снизить частоту постгерпетической невралгии у больных с опоясывающим герпесом путем использования в терапии аномальных нуклеотидов в сочетании с антиконвульсантами.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 65 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с разными формами опоясывающего герпеса. В зависимости от проводимой терапии пациентов распределили в основную группу (n = 37) и группу сравнения (n = 28), а также в три группы в зависимости от срока начала терапии (1-я группа — на 2–3-й день заболевания, 2-я группа — на 4–6-й день, 3-я группа — на 7–10-й день). При лечении пациентов основной группы использовали валацикловирсодержащие препараты («Вальтровир») в сочетании с антиконвульсантами («Гатонин»), при лечении пациентов группы сравнения — стандартные схемы с использованием валацикловирсодержащих препаратов.

**Результаты и обсуждение.** Среди пациентов основной группы, получавших комбинированную терапию, постгерпетическая невралгия развилась в 35,1 % случаев, тогда как в группе сравнения — в 53,5 %. Ранняя эпителизация элементов отмечена на 7–8-е сутки. Разрешение высыпаний позднее 14-го дня лечения наблюдали у 32,4 % пациентов основной группы и 39,3 % — группы сравнения.

**Выводы.** Одновременное использование аномальных нуклеотидов и антиконвульсантов способствовало снижению частоты постгерпетической невралгии в среднем на 18,4 %. Скорость эпителизации герпетических высыпаний и регрессия постгерпетической невралгии прямо пропорционально зависят от срока начала специфической терапии.

### Ключевые слова

Опоясывающий герпес, постгерпетическая невралгия, антиконвульсанты, «Вальтровир», «Гатонин».

Герпесвирусные поражения характеризуются полиморфностью клинических проявлений и иммунологических нарушений. Большинство патологических эффектов связаны с прямым повреждающим действием вируса герпеса, накоплением в организме вирусных экзо- и эндотоксинов, продуктов воспаления и тканевой деструкции [2, 5, 7, 19].

После устранения основных клинических симптомов заболевания в периферической крови и тканях остаются токсические вещества, продукты вирусного распада, циркулирующие иммунные комплексы, затрудняющие реабилитацию больных, увеличивающие частоту и тяжесть поражения внутренних органов и отделов нервной системы.

Осложнения при опоясывающем герпесе условно делят на местные и общие. К местным осложнениям относят присоединение вторичной инфекции, кровотечение, некроз мягких

тканей, вирусный кератит, рубцовые изменения и стойкие депигментации в зоне поражения, к общим осложнениям — постгерпетическую невралгию, парезы, синдром Ханта, герпесвирусный менингоэнцефалит, пневмонию, гепатит, эзофагит, перикардит, миокардит, повреждение вегетативных ганглиев с развитием необычных для опоясывающего герпеса симптомов (вазомоторные расстройства, синдром Горнера, задержка мочеиспускания, запоры). Многие авторы сообщают о значительном повышении частоты атипичных герпетических радикуломиелопатий, постгерпетических невралгий в группе иммунокомпрометированных и ВИЧ-инфицированных лиц [1, 3, 4, 8–10, 15].

Герпесвирусные инфекции, особенно  $\alpha$ -подгруппы, характеризуются высокой нейротропностью, сохраняясь на протяжении многих лет в латентном состоянии в нервных ганглиях. При активации вирус распространяется по аксонам



Рисунок. Синдром Рамзеля—Ханта

нервных клеток. Гистологическое исследование ганглиев, в которых произошла реактивация вируса, выявляет кровоизлияния, отек и лимфоцитарную инфильтрацию.

При опоясывающем герпесе возникает опасность не только серьезных невралгических, но и психосоматических нарушений. Рецидивирующее течение, болевой синдром и астенизация организма в конечном итоге приводят к нарушению эмоционального равновесия и социальной дезадаптации больных.

Особого внимания требуют пациенты с хроническим болевым синдромом на фоне постгерпетической невралгии (ПГН-синдром). Правильный выбор тактики лечения на ранних стадиях заболевания во многом определяет прогноз невралгических осложнений.

В формировании устойчивого герпес-индуцированного воспаления нервного волокна выделяют несколько стадий. На начальном этапе герпетической невралгии выявляют избирательное повреждение постганглионарных сегментов сенсорных нервных волокон, включая их миелиновые оболочки. Происходит раздражение ноцицепторов (в дерме, гиподерме, сухожилиях, фасциях, мышцах), передача возбуждения через синапсы в спинной мозг и последовательный синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 и интерлейкин-6, фактор некроза опухоли). Интерактивные нейроны активируются, возбуждение распространяется на ноцицептивные зоны. Информация о повреждении нейронов и миелиновых структур при помощи нейромедиаторных связей передается в центральную нервную систему, где происходит возбуждение

нервных клеток в ядрах таламуса и коре головного мозга. Формируется нейрогенное воспаление с хемотаксическими «приманками» для провоспалительных цитокинов, постепенно приобретающее затяжной асептический характер [3, 4, 8, 9].

При тяжелом течении опоясывающего герпеса наблюдается одновременное поражение нескольких типов нервных волокон, например, лицевого, тройничного, языкоглоточного и блуждающего нервов [16]. Нарушение двигательной функции лицевого нерва сопровождается асимметрией лица, опущением угла рта, неподвижностью брови, глазной щели, нарушением слезоотделения, иногда потерей слуха с соответствующей стороны (синдром Рамзеля—Ханта) [12, 13] (рисунок).

Успех проводимой терапии при опоясывающем герпесе зависит от того, насколько своевременно она начата. С первых дней заболевания назначают аномальные нуклеотиды, проводят мероприятия, направленные на борьбу с интоксикацией, устранением невралгии, предупреждением генерализации инфекции.

Установлено, что вирус герпеса 3-го типа в 6 раз устойчивее к ацикловиру, чем вирусы герпеса 1-го и 2-го типа. По этой причине при опоясывающем лишае ацикловирсодержащие препараты назначают в более высоких дозах (до 3—4 г/сут) в течение 7—10 дней. Внутренний прием ацикловира обеспечивает всасывание только 30 % препарата. Около 20—33 % ацикловирсодержащих препаратов связываются с белками крови. Большая часть препарата выводится в неизменном виде с мочой, что важно учитывать при лечении лиц с висцеральной патологией, в частности с поражением почек (период полувыведения препарата увеличивается в несколько раз).

При опоясывающем лишае (ветряной оспе) ацикловирсодержащие препараты назначают детям в возрасте до 2 лет в дозе 200 мг, в возрасте от 2 до 6 лет — 400 мг, старше 6 лет — 800 мг 4 раза в сутки, детям старше 12 лет и взрослым препарат — 800 мг 5 раз в сутки. Больным с хронической почечной недостаточностью при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин ацикловир назначают в дозе 400 мг каждые 12 ч. При устойчивых болях спастического характера с успехом применяют антиконвульсанты («Гатонин», карбамазепин) [6, 11, 18]. Использование «Гатонина» способствует быстрому купированию болевого синдрома и ускорению регенерации поврежденного нервного волокна [17]. Большое значение при этом имеет режим дозирования препаратов. «Гатонин» применяют в дозе 400 мг/сут в два приема на протяжении 14—20 дней и более.

Таблиця 1. Частота постгерпетическої невралгії в залежності від строка початку комбінованої терапії

Група	1-я група		2-я група		3-я група	
	Кількість больних	Кількість случаїв постгерпетическої невралгії	Кількість больних	Кількість случаїв постгерпетическої невралгії	Кількість больних	Кількість случаїв постгерпетическої невралгії
Основна (n = 37)	12	2 (5,4 %)	15	5 (13,5 %)	10	6 (16,2 %)
Сравнення (n = 28)	11	3 (10,7 %)	10	7 (25,0 %)	7	5 (17,8 %)

Більшій біологічній доступністю для організму володіють препарати, що містять валацикловір («Вальтровир»). Його всасуваність в кишечнику становить 75–80 %. Суточну дозу валацикловіра («Вальтровир») 2–3 г ділять на два-три прийоми, середня тривалість лікування становить 7–10 днів.

Специфічні протівовірусні засоби при своєчасному використанні знижують інтенсивність і тривалість болювого синдрому, що підтверджено багатьма вітчизняними і зарубіжними дослідженнями [4, 15, 18, 19].

При стійких формах ПГН-синдрому додатково призначають антидепресанти (амітриптилін по 10 мг два рази в день протягом 1–2 міс) і нейролептики (тиоридозин, «Сонапакс» 25 мг два рази в день протягом 1–2 міс) [14, 20]. Проводять фізіотерапевтичні процедури (магнітно-лазерна терапія, чрескожна електронейростимуляція, гіпербарична оксигенація, рефлексотерапія, аплікації з анестетиками, ВЛОК-терапія (внутривенне лазерне облучення крові), при необхідності – мембранний плазмаферез).

Язвенно-некротическі форми опоясуючого герпеса нерідко ускладнюються піококковою інфекцією. В таких випадках використовують антибактеріальні засоби: макроліди, фторхінолони («Флоксим» по 0,5 г всередину 2 рази в день протягом 5–7 днів), цефалоспорины («Кимцеф» по 0,75 г внутримышечно 3 рази в день протягом 5–7 днів).

Ціль роботи – знизити частоту постгерпетическої невралгії у больних опоясуючим герпесом шляхом використання в терапії аномальних нуклеотидів в поєднанні з антиконвульсантами.

### Матеріали і методи

Під нашим спостереженням перебували 65 пацієнтів в віці від 18 до 65 років з різними фор-

мами опоясуючого герпеса. В залежності від проводимої терапії пацієнти були розподілені в основну групу (n = 37) і групу порівняння (n = 28).

При лікуванні пацієнтів основної групи використовували валацикловір-містять препарати («Вальтровир») в поєднанні з антиконвульсантами («Гатонін»), при лікуванні больних групи порівняння – референтні препарати, що містять ацикловір. Всі больні, що отримували лікування з приводу опоясуючого лишая, були розподілені на три групи в залежності від строку початку терапії: 1-я група – на 2–3-й день захворювання, 2-я група – на 4–6-й день, 3-я група – на 7–10-й день.

### Результати і обговорення

Наші спостереження свідчать про те, що швидкість епітелізації герпетических висипань і частота постгерпетическої невралгії прямо пропорційно залежать від строку початку комбінованої терапії (табл. 1).

При прийомі аномальних нуклеотидів в перші 2 дні захворювання частота розвитку ПГН-синдрому в основній групі і групі порівняння була найменшою – 5,4 і 10,7 % відповідно, а найбільші показники зафіксовані у пацієнтів, що почали терапію на 4–6-й дні захворювання, – 13,5 і 25,0 % (див. табл. 1). Таким чином, серед пацієнтів основної групи, що отримували комбіновану терапію, постгерпетическа невралгія розвилася в 35,1 % випадків, в групі порівняння – в 53,5 %. Використання аномальних нуклеотидів з високою біодоступністю в поєднанні з антиконвульсантами дозволяє знизити ризик розвитку постгерпетическої невралгії в середньому на 18,4 %.

В залежності від строку епітелізації герпетических ерозій пацієнтів основної групи і групи порівняння розподілили на 5 підгруп.

Таблиця 2. Сроки епітелізації герпетических ерозій

Група	Срок епітелізації, сут				
	7–8-е	9–11-е	12–14-е	15–18-е	20–25-е
Основная (n = 37)	2 (5,4 %)	7 (18,9 %)	16 (43,2 %)	10 (27,0 %)	2 (5,4 %)
Сравнения (n = 28)	1 (3,6 %)	4 (14,3 %)	12 (42,8 %)	8 (28,6 %)	3 (10,7 %)

Ранняя епітелізація елементів отмечена на 7–8-е сутки. Разрешение высыпаний позднее 14-го дня лечения наблюдали у 32,4 % пациентов основной группы и 39,3 % – группы сравнения (табл. 2).

Таким образом, терапия с использованием валацикловиросодержащих средств и антиконвульсантов оказалась эффективнее стандартных методик лечения опоясывающего герпеса, что объясняется высокой биологической доступностью «Вальтgroвира» и способностью «Гатонина» блокировать активность центров нейрокортиса на начальных этапах заболевания.

### Выводы

Одновременное использование аномальных нуклеотидов и антиконвульсантов способствовало снижению частоты постгерпетических невралгий в среднем на 18,4 %.

Скорость епітелізації герпетических высыпаний и регрессия постгерпетической невралгии прямо пропорционально зависят от срока начала специфической терапии.

Изучение этиологической роли герпесвирусных инфекций в развитии острого и хронического воспаления периферической нервной системы представляет научный и практический интерес.

### Список литературы

1. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – 4-е изд., доп. – К., 2010. – 552 с.
2. Иванова М.Ф., Евтушенко И.С., Макачук О.А. Постгерпетическая опоясывающая невралгия и ее лечение амантадином (ПК-МЕРЦ): научный обзор // Міжнар. неврол. журн. – 2012. – № 8 (54). – С. 77–84.
3. Исаков В.А., Исаков Д.В. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции) // Клин. фармакол. и тер. – 2014. – № 23 (1). – С. 7–13.
4. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. – СПб, 2006. – 96 с.
5. Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение. – Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. – 48 с.
6. Менделевич Е.Г., Менделевич С.В. Постгерпетическая невралгия: лечебно-профилактические аспекты и терапия прегабалином // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 57–61.
7. Нагорная Н.В. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 5 (209). – С. 13.
8. Осипова Л.С. Герпесвирусная инфекция: клиника, диагностика, особенности лечения и профилактики в современных условиях // Здоровье Украины. – 2008. – № 7 (188). – С. 63–65.
9. Осипова Л.С., Матюха М.Т. и др. Особенности течения постгерпетических осложнений и их лечение на современном этапе // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 15 (221). – С. 13–14.
10. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес, дерматологические аспекты. – М.: Медпресс-информ, 2002. – С. 91–92.
11. Степанченко О.А., Шаров М.Н., Максимова М.Ю. и др. Современные подходы к терапии постгерпетической невралгии тройничного нерва // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 106–108.
12. Boemo R.L., Navarrete M.L., García-Arumí A.M. et al. Ramsay Hunt syndrome: our experience // Acta Otorrinolaringol. Esp. – 2010. – Vol. 61 (6). – P. 418–421.
13. Coulson S., Croxson G.R., Adams R., Oey V. Prognostic factors in herpes zoster oticus (ramsay hunt syndrome) // Otol. Neurotol. – 2011. – Vol. 32 (6). – P. 1025–1030.
14. Harden R.N., Kaye A.D., Kintanar T., Argoff C.E. Evidence-based guidance for the management of postherpetic neuralgia in primary care // Postgrad. Med. – 2013. – Vol. 125 (4). – P. 191–202.
15. James S.H., Kimberlin D.W., Whitley R.J. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: Neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection // Antiviral Research. – 2009. – Vol. 83, N 3. – P. 207–213.
16. Johnson R.W., Alvarez-Pasquin M.J., Bijl M. et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective // Ther. Adv. Vaccines. – 2015. – Vol. 3 (4). – P. 109–120.
17. Lapolla W., Digiorgio C., Haitz K. et al. Incidence of postherpetic neuralgia after combination treatment with gabapentin and valacyclovir in patients with acute herpes zoster: open-label study // Arch. Dermatol. – 2011. – Vol. 147 (8). – P. 901–907.
18. Massengill J.S., Kittredge J.L. Practical considerations in the pharmacological treatment of postherpetic neuralgia for the primary care provider // J. Pain. Res. – 2014. – Vol. 7. – P. 125–132.
19. Porta C., Riboldi E., Sica A. Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer // Cancer Letters. – 2011. – Vol. 305, N 2. – P. 250–262.
20. Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2010. – Vol. 81 (12). – P. 1372–1373.

М.Е. Запольський<sup>1</sup>, М.М. Лебедюк<sup>2</sup>, Н.Б. Прокоф'єва<sup>2</sup>, І.В. Ашаніна<sup>2</sup>, К.А. Борисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет

## Нові підходи до терапії герпесвірусних уражень та постгерпетичної невралгії

**Мета роботи** — знизити частоту постгерпетичної невралгії у хворих на оперізувальний герпес шляхом використання в терапії аномальних нуклеотидів у поєднанні з антиконвульсантами.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 65 пацієнтів віком від 18 до 65 років з різними формами оперізувального герпесу. Залежно від проведеної терапії пацієнтів розподілили на основну групу (n = 37) та групу порівняння (n = 28), а також на три групи залежно від терміну початку терапії (1-ша група — на 2–3-й день захворювання, 2-га група — на 4–6-й день, 3-тя група — на 7–10-й день). При лікуванні пацієнтів основної групи використовували валацикловірвмісні препарати («Вальтровір») у поєднанні з антиконвульсантами («Гатонін»), при лікуванні пацієнтів групи порівняння — стандартні схеми з використанням валацикловірвмісних препаратів.

**Результати та обговорення.** Серед пацієнтів основної групи, які отримували комбіновану терапію, постгерпетична невралгія розвинулася в 35,1 % випадків, тоді як у групі порівняння — у 53,5 %. Ранню епітелізацію елементів відзначено на 7–8-му добу. Зникнення висипу пізніше 14-ї доби лікування спостерігали у 32,4 % пацієнтів основної групи та 39,3 % — групи порівняння.

**Висновки.** Одночасне використання аномальних нуклеотидів та антиконвульсантів сприяло зниженню частоти постгерпетичної невралгії в середньому на 18,4 %. Швидкість епітелізації герпетичних висипань та регресія постгерпетичної невралгії прямо пропорційно залежать від терміну початку специфічної терапії.

**Ключові слова:** оперізувальний герпес, постгерпетична невралгія, антиконвульсанти, «Вальтровір», «Гатонін».

M.E. Zapolskiy<sup>1</sup>, M.M. Lebediuk<sup>2</sup>, N.B. Prokofyeva<sup>2</sup>, I.V. Ashanina<sup>2</sup>, K.A. Borisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Odesa Regional Dermatovenerologic Dispensary

<sup>2</sup>Odesa National Medical University

## New approaches to treatment of herpes virus affections and postherpetic neuralgia

**Objective** — to reduce the incidence of postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster by use of abnormal nucleotides in combination with anticonvulsants.

**Materials and methods.** The study included 65 patients aged from 18 to 65 years with various forms of herpes zoster. Depending on the therapy, the patients were conditionally divided into main (n = 37) and comparative group (n = 28). They were also divided into three groups depending on the terms of beginning of therapy: (I group — on 2–3 day of the disease, II group — on 4–6 day, III group — on 7–10 day). For treatment of patients of the main group we used valacyclovir containing drugs («Valtrovir») in combination with anticonvulsants («Gatonin»); for treatment of patients of the comparative group — standard schemes with valacyclovir.

**Results and discussion.** In the main group receiving the combination therapy, post-herpetic neuralgia developed in 35.1 % of cases, in the comparison group — in 53.5 %. Early epithelization elements were noted on days 7–8. Disappearance of rash after the 14th day of treatment was observed in 32.4 % of patients of the main group and in 39.3 % of patients of the comparison group.

**Conclusions.** Concurrent use of anomalous nucleotides and anticonvulsants helped to reduce the frequency of postherpetic neuralgia on an average by 18.4%. The rate of epithelialization of herpetic sores and regression of postherpetic neuralgia are directly proportional to the terms of the beginning of the specific therapy.

**Key words:** herpes zoster, postherpetic neuralgia, anticonvulsants, «Valtrovir», «Gatonin». □

### Дані про авторів:

**Запольський Максим Едуардович**, д. мед. н., зав. шкірним відділенням Одеського обласного шкірно-венерологічного диспансеру

65006, м. Одеса, вул. Академіка Воробйова, 5, ООШВД

Факс (048) 237-07-23. E-mail: maksimz@3g.ua

**Лебедюк Михайло Миколайович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету

**Прокоф'єва Ніна Борисівна**, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету

**Ашаніна Ірина Володимирівна**, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету

**Борисова Ксенія Олександрівна**, лікар дерматовенеролог шкірного відділення Одеського обласного шкірно-венерологічного диспансеру