

№ 01/09 (04)

Современные проблемы ДЕРМАТО- ВЕНЕРО- ЛОГИИ

иммунологии и врачебной
косметологии

Комплексные исследования этиопатогенетических особенностей широко распространенных инфекций

16 VZV – инфекция: лечение и профилактика постгерпетической невралгии...

46 Средне-волновое ультрафиолетовое излучение широкого спектра (селективная фототерапия)...

51 Совершенствование мероприятий по предупреждению распространения сифилиса...

VZV-инфекция: лечение и профилактика постгерпетической невралгии

VZV-infection:
Treatment and
Prophylaxis
of Post-herpetic
Neuralgia

Matushevskaya E.V.,
Negmatov B.I.,
Litvin A.A.

¹Скрипкин Ю.К., ¹Матушевская Е.В.

¹Негматов Б.И., ²Литвин А.А.

¹ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, КВКД 1 ДЗ
г. Москва

²Национальная Исследовательская Компания,
г. Москва

Острый *Herpes zoster* сопряжен со значительными социальными и экономическими потерями для общества преимущественно ввиду утраты больными трудоспособности и ограничений в повседневной активности вследствие выраженного болевого синдрома, который носит длительный, упорный характер, устойчив к традиционным методам противо-болевой терапии и имеет тенденцию к хронизации в виде развития постгерпетической невралгии (ПГН). Наиболее хорошо установленными факторами риска для ПГН являются пожилой возраст, большая распространенность высыпаний на коже и выраженная боль перед везикулярной сыпью [1, 2]. У пациентов со всеми этими факторами риск развития ПГН превышает 50 — 75% [3, 4].

Острая VZV-инфекция клинически характеризуется стадией продрома и стадией везикулярных высыпаний [5]. В стадию продрома боль при опоясывающем герпесе (ОГ) появляется на 48–72 ч раньше специфических высыпаний на коже и постепенно усиливается в острую фазу инфекционного процесса [6]. В остром периоде болезни или после него возможно развитие осложнений, захватывающих различные системы организма. Наиболее серьезными считаются неврологические осложнения. В структуре неврологических расстройств ведущее место занимает поражение периферической нервной системы. При данном заболевании воспалительный процесс затрагивает региональные, чувствительные ганглии с развитием ганглиолитов. Наличие у боль-

Острая VZV-инфекция характеризуется развитием осложнений, захватывающих различные системы организма. Наиболее серьезными считаются неврологические осложнения. Наличие у больных корешковых болей, парестезий, сегментарных нарушений чувствительности отмечается практически у каждого больного. Острый *Herpes zoster* устойчив к традиционным методам противоболевой терапии и имеет тенденцию к хронизации в виде развития постгерпетической невралгии (ПГН). Целью данной работы явились изучение терапевтической эффективности панавира при лечении больных опоясывающим герпесом и профилактики развития постгерпетической невралгии на основании клинического анализа болевого синдрома. Панавир обладает противовирусной активностью в отношении герпесвирусов, иммуномодулирующими и анальгезирующими свойствами. В результате проведенной терапии показана высокая эффективность панавира в лечении больных ОГ и профилактике развития ПГН. Применение панавира приводит к укорочению общинфекционного синдрома, более короткому периоду везикуляции и формированию корок, эпителизации. Панавир снижает частоту и выраженность постгерпетической невралгии: в группе с применением панавира частота постгерпетической невралгии к 90-му дню после начала заболевания составила 12,5%, в группе сравнения она наблюдалась у 21% пациентов.

Ключевые слова: опоясывающий герпес, постгерпетическая невралгия, лечение, профилактика, панавир, эффективность.

Acute Varicella-Zoster virus (VZV) infection is characterized by complications which affect different body systems. Among them neurological complications are considered to be the most serious. Nerve root pains, paresthesia, segmental cacesthesia are observed practically in each patient. Acute herpes zoster infection is resistant to traditional approaches of anti-pain therapy and tends to become chronic as post-herpetic neuralgia. This work studies therapeutic efficacy of panavir for the treatment of herpes zoster and post-herpetic neurologia prophylaxis using pain syndrome as clinical estimate. Panavir demonstrates anti-virus activity against herpes viruses as well as immunomodulating and anaesthetic properties. Panavir was shown to be highly effective in the treatment of herpes zoster infection and post-herpetic neurologia prophylaxis. Panavir application induced shorter infection syndrome and reduced the time of vesicle and crust formation as well as a better epithelization. Panavir also decreased the frequency and severity of post-herpetic neuralgia: in panavir group the frequency of post-herpetic neuralgia at day 90 was 12.5% while it was 21% in control group.

Keywords: Varicella-Zoster virus, post-herpetic neuralgia, treatment, prophylaxis, panavir, efficacy



ных корешковых болей, парастезий, сегментарных нарушений чувствительности отмечается практически у каждого больного [7, 8]. Болевой синдром имеет выраженную вегетативную окраску в виде жгучих, приступообразных, резких болей, усиливающихся в ночное время. В дальнейшем боли сохраняются и беспокоят больного в течение многих месяцев, вызывая потерю трудоспособности, нарушая сон, изменяя его психический и эмоциональный статус, формируя постоянный болевой синдром — постгерпетическую невралгию. Так, 45% пациентов с ОГ страдают от ежедневной боли, 23% — от боли в течение целого дня, а 42% оценивают свои боли как «ужасные», «мучительные», «изнурительные» [6].

Лечебная тактика при ОГ включает два основных направления: противовирусная терапия и купирование невропатической боли как в острый период заболевания, так и в стадии постгерпетической невралгии. Результаты нескольких рандомизированных контролируемых испытаний свидетельствуют о том, что раннее начало лечения ОГ может предотвратить развитие постгерпетической невралгии или способствовать ее скорейшему разрешению [9 — 11]. Наиболее широкое применение нашли такие специфические противовирусные препараты, как ацикловир, фамцикловир и валацикловир. Для купирования невропатического болевого синдрома у пациентов с ОГ согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (2004) используются антиконвульсанты и антидепрессанты [12].

Актуальным является поиск средств, обладающих не только высокой противогерпетической активностью, но и выраженным противоболевым эффектом. Новый отечественный противовирусный препарат панавир, зарегистрированный для лечения герпетических инфекций, не только тормозит репликацию вирусов в инфицированных клетках, но и обладает анальгетической активностью, что позволяет рассматривать его в качестве эффективного средства для лечения опоясывающего герпеса.

Цель исследования — изучение терапевтической эффективности панавира в лечении больных опоясывающим герпесом и профилактике развития постгерпетической невралгии на основании клинического анализа болевого синдрома.

Материал и методы исследования

Данное исследование проведено на базе В Д №1 г. Душанбы и Согдийского областного ВД управления здравоохранения хукумата Согдийской области Республики Таджикистан. По нашим наблюдениям находилось 58 пациентов с ОГ за период 2006 — 2008 гг. Всем больным проводили осмотр, изучение анамнеза, клинико-лабораторные исследования, по показаниям — консультации смежных специалистов.

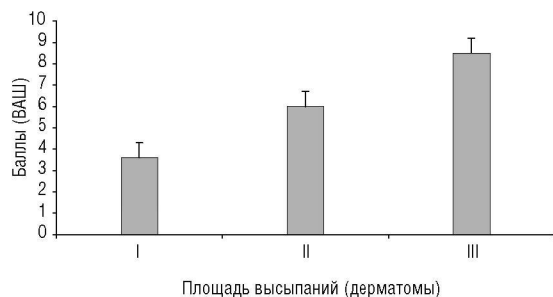
Оценка состояния пациентов основывалась на основании данных анамнеза, жалоб, характера высыпаний, пациенты поступали с типичными клини-

ческими проявлениями ОГ: температура, болевой синдром и высыпания.

У пациентов была отмечена различная локализация высыпаний ОГ. На коже головы и шеи (в зонах иннервации лицевого и тройничного нервов) высыпания наблюдались у 17 (29,3%) пациентов, на коже туловища (по ходу межреберных нервов) — у 31 (53,4%), на коже верхних конечностей (по ходу плечевого, лучевого нервов) — у 4 (6,9%), на коже ягодиц и нижних конечностей (по ходу седалищного нерва) — у 6 (10,3%).

У 44 (75,9%) обследуемых пациентов было отмечено наличие сопутствующей патологии: у 23 (39,7%) — заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), у 11 (19%) — заболевания желудочно-кишечного тракта (холецистит, гастрит), у 8 (13,8%) — патология эндокринной системы (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы). В анамнезе у 2 (3,4%) больных были выявлены онкологические заболевания (опухолевые заболевания молочных желез и яичников).

В ходе исследования пациенты с ОГ были рандомизированы на 2 группы методом случайной выборки. В 1-ю группу вошли 32 больных ОГ, которые получали комплексную терапию с применением препарата ацикловир, панавир в инъекционной форме и наружную терапию; 2-ю группу (группа сравнения) составили 26 пациентов с ОГ, которым проводилась общепринятая терапия: ацикло-



ВАШ представляет собой прямую линию длиной 10 см, начало которой соответствует отсутствию боли — «боли нет». Конечная точка на шкале отражает мучительную невыносимую боль — «нестерпимая боль». Пациенту предлагалось сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Расстояние между началом линии («нет болей») и сделанной больным отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на визуальной аналоговой шкале соответствует 1 баллу.

** $p < 0,01$ по сравнению с I.

++ $p < 0,01$ по сравнению с II.

I — площадь высыпаний в пределах одного дерматомы; II — двух дерматомов и III — трех дерматомов

Рис. 1

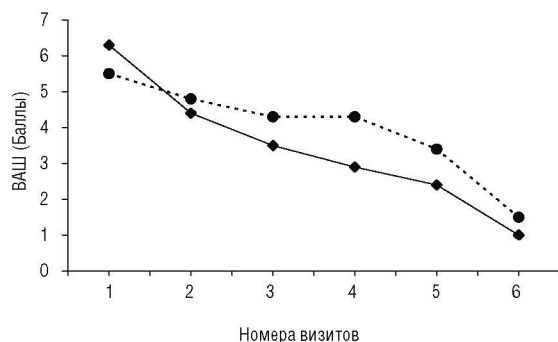
Зависимость интенсивности боли от распространенности поражения кожи

вир, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), анальгетики и наружная терапия. Болевой синдром у пациентов в острую фазу ОГ встречался в 100% случаев.

Для оценки интенсивности боли использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и Мак-Гилловский болевой опросник. Диагностика наличия невропатической боли в острый период инфекции и постгерпетической невралгии в отдаленные сроки осуществлялась при помощи специального диагностического опросника невропатической боли DN4, разработанного для врачей общей

Рис. 2

Динамика выраженности болевых проявлений в процессе лечения пациентов 1-й и 2-й групп разных возрастов



* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$ между пациентами 1-й группы (на графике обозначены квадратами) и 2-й группы (круги)

практики. Пациенты должны были посещать клинику для осмотра элементов высыпания и оценки боли через 48 часов в течение 10 дней лечения и затем на 30-й и 90-й день после окончания терапии. Такую оценку боли проводили у всех пациентов, даже если постгерпетическая невралгия проходила до окончания исследования.

Панавир является растительным препаратом (получен из растения *Solanum tuberosum*), зарегистрирован (№ 000299/02-2001 от 1.03.06 г.) и отнесен к фармакологической группе противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Установлено, что препарат повышает неспецифическую резистентность организма за счет индукции синтеза α -ИНФ, обладающего прямым противовирусным действием, и γ -ИНФ; способствует подавлению синтеза провоспалительных цитокинов и пролиферативной активности некоторых иммунокомпетентных клеток. Также панавир активирует моноцитарно-макрофагальное звено иммунной системы, оказывает антимикробное, антипролиферативное действие.

Схема приема препарата: ацикловир в дозировке 800 мг 5 раз в сутки в течение 7 — 10 дней; панавир в инъекционной форме: 5,0 — в/в медленно № 4, с интервалом 48 часов.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате обследования нами установлено, что у больных

ОГ боль, как правило, возникала за 1 — 2 дня до появления высыпаний (91,1% больных). Боли локализовались в области поражения кожи, и зона их распространения соответствовала корешкам пораженного ганглия. Сенсорная характеристика боли, проанализированная при помощи Мак-Гилловского болевого опросника, выявила, что наиболее часто для описания своих болевых ощущений пациенты с опоясывающим герпесом выбирали следующие дескрипторы: жгучая, стреляющая, зудящая, режущая, подобная электрическому разряду. Оценка интенсивности боли при помощи ВАШ в первый визит пациентов показала, что у большинства пациентов (86%) боли были умеренными и сильными и в значительной степени зависели от возраста. Статистический анализ полученных результатов указывает на взаимозависимость боли и распространенности кожных высыпаний (коэффициент корреляции по Пирсону: $r = 0,73$), несмотря на то что не во всех случаях интенсивность болевого синдрома соответствовала тяжести кожных проявлений (у некоторых пациентов боли были незначительными при наличии высыпаний в трех дерматомах и, наоборот, у ряда больных при минимальных кожных проявлениях наблюдался длительный, интенсивный болевой синдром) (рис. 1).

В результате проведенного лечения в 1-й группе больных при комплексном лечении с применением препарата панавир эффект достигался значительно быстрее, чем у больных во 2-й группе. Применение панавира

сопровождалось достоверным укорочением общинфекционного синдрома, более коротким периодом везикуляции, формирования корок и эпителизации. Панавир хорошо переносился пациентами, и его профиль безопасности был сходен с профилем безопасности ацикловира. У пациентов 1-й группы с применением препарата панавир болевой синдром купировался быстрее, чем у пациентов, получавших ацикловир (рис. 2). Несмотря на то что к 90-му дню наблюдений мы получили сходные показатели уменьшения боли в обеих группах, тем не менее в группе больных, получавших панавир, регресс болевого синдрома происходил быстрее. Уже к 3-му визиту интенсивность боли у всех больных 1-й группы была достоверно ниже, в то время как у пациентов 2-й группы снижение боли наблюдалось только у 16 пациентов (61,5%).

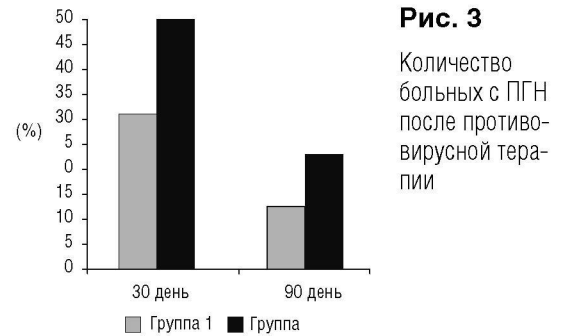
Использование у пациентов с ОГ опросника DN4 в первый визит позволило констатировать, что в 100% случаев в острую фазу заболевания болевой синдром по этиопатогенетической классификации Международной ассоциации по изучению боли относится к невропатической боли. Во всех случаях суммарный показатель DN4 превышал 4 балла и в среднем составил у пациентов 1-й группы $6,56 \pm 1,4$ балла, а у пациентов 2-й группы — $5,6 \pm 1,8$. В процессе лечения выраженность невропатической боли в обеих группах

постепенно снижалась, вместе с тем оставаясь в зоне положительного тестирования DN4. Отрицательный результат (по DN4) был впервые зарегистрирован на 4-м визите у 33,3% пациентов моложе 50 лет, получавших панавир.

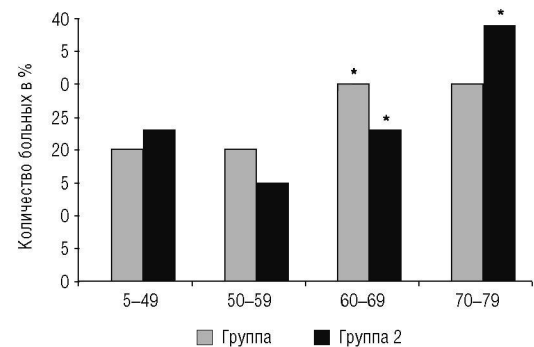
Противовирусная терапия в обеих группах вызвала статистически значимое сокращение количества пациентов с постгерпетической невралгией (ПГН). В группе пациентов, лечившихся панавиром, данное снижение было более выраженным по сравнению с группой, получавшей ацикловир. В 1-й группе на 30-й день после начала заболевания ПГН наблюдалась у 31% пациентов, в то время как во 2-й группе ПГН развилась у 50% больных, к 90-му дню эти показатели уменьшились соответственно до 12,5 и 21% (рис. 3).

Анализ результатов развития ПГН в разных возрастных группах после проведенного лечения также показал, что наибольшая частота осложнений в виде ПГН после острого опоясывающего лишая сохранялась в более старших возрастных группах и не зависела от вида противовирусной терапии (рис. 4).

Интенсивность болевого синдрома у пациентов с ОГ имела прямую корреляционную зависимость с возрастом пациентом и распространенностью герпетических высыпаний.



** $p < 0,01$ между 1-й и 2-й группами (точный критерий Фишера)



* $p < 0,05$ по сравнению с возрастными подгруппами 35-49 и 50-59 лет внутри одной группы

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что специфическая противовирусная терапия острого опоясывающего герпеса приводит к значительному снижению интенсивности боли, а также профилактике развития ПГН в обеих группах. Более высокой клинической эффективностью и низким спектром побочных действий при лечении опоясывающего герпеса обладает панавир, что позволяет рассматривать данное средство в качестве препарата выбора в комплексном лечении опоясывающего герпеса.

Рис. 3

Количество больных с ПГН после противовирусной терапии

Рис. 4

Распределение больных с ПГН в зависимости от их возраста на 30-й день



Выводы

- | | | |
|---|---|--|
| 1. Интенсивность болевого синдрома у пациентов с опоясывающим герпесом имеет прямую корреляционную зависимость с возрастом пациентом и распространенностью герпетических высыпаний. | 3. Применение панавира снижает частоту и выраженность постгерпетической невралгии: в группе с применением панавира частота постгерпетической невралгии к 90-му дню после начала за- | болевания составила 12,5%, в группе сравнения она наблюдалась у 21% пациентов. |
| 2. Панавир эффективно купирует болевой синдром в | 4. Наибольший риск развития постгерпетической невралгии наблюдается у пациентов после 60 лет и не связан с видом противовирусной терапии. | |

Литература

1. *Desmond, R.A.* Clinical applications for change-point analysis of *Herpes zoster* pain / R.A. Desmond, H.L. Weiss, R.B. Arani et al. // *J. Pain Symptom Manage.* — 2002. — Vol. 23, №6. — P. 510–516.
2. *Fleming, D.M.* Gender difference in the incidence of shingles / D.M. Fleming, K.W. Cross, W.A. Cobb et al. // *Epidemiol. Infect.* — 2004. — Vol. 132, №1. — P. 1–5.
3. *Gnann, J.* Herpes zoster / J. Gnann, R. Whitley // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 340–346.
4. *Jung, B.F.* Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with *Herpes zoster* / B.F. Jung, R.W. Johnson, D.R. Griffin et al. // *Neurology.* — 2004. — Vol. 62, №9. — P. 1545–1551.
5. *Arvin, A.* Aging, immunity, and the *Varicellazoster virus* / A. Arvin // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2266–2267.
6. *Ali, N.M. K.* Acute herpes zoster and postherpetic neuralgia / N.M. K. Ali // *The Pain Clinic Manual*, 2nd ed. Philadelphia / S. Abram, J.D. Haddox (eds.). — USA: Lippincott, Williams and Williams, 2000. — P. 185–190.
7. *Stankus, S.* Management of *Herpes zoster* (shingles) and postherpetic neuralgia / S. Stankus, M. Dlugopolski, D. Packer // *Am Fam Physician.* — 2000. — Vol. 61. — P. 2437–2444.
8. *Thyregod, H.G.* Natural history of pain following *Herpes zoster* / H.G. Thyregod, M.C. Rowbotham, M. Peters et al. // *Pain.* — 2007. — Vol. 128, №1–2. — P. 148–156.
9. *Helgason, S.* The clinical course of *Herpes zoster*: a prospective study in primary care / S. Helgason, J. Sigurdsson, S. Gudmundsson // *Eur. J. Gen. Pract.* — 1996. — Vol. 2. — P. 12–16.
10. *Jackson, J.L.* The effect of treating *Herpes zoster* with oral acyclovir in preventing posttherapeutic neuralgia. A meta-analysis / J.L. Jackson, R. Gibbons, G. Meyer et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 157. — P. 909–912.
11. *Volmink, J.* Treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review of randomized controlled trials / J. Volmink, T. Lancaster, S. Gray et al. // *Fam Pract.* — 1996. — Vol. 13. — P. 84–91.
12. *Attal, N.* EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain / N. Attal, G. Cruccu, M. Haanpaa et al. // *Europ. J. Neurol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 1153–1169.