

ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ПРИ ГЕРПЕСВІРУСНИХ УРАЖЕННЯХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

**А. А. Руденко, Л. В. Муравська, П. А. Дьяченко, Б. А. Пархомец,
Є. Г. Андрєєва, Ж. П. Сидорова, П. В. Кругликов**

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ

Резюме. У статті висвітлена проблема ураження периферичної нервової системи при герпесвірусних інфекціях. Розглядаються сучасні підходи до питань клініки, діагностики, лікування даної патології.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, периферична нервова система, діагностика, лікування.

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**А. А. Руденко, Л. В. Муравская, П. А. Дьяченко,
Б. А. Пархомец, Е. Г. Андреева, Ж. П. Сидорова,
П. В. Кругликов**

Резюме. В статье освещена проблема поражения периферической нервной системы при герпесвирусных инфекциях. Рассматриваются современные подходы к вопросам клиники, диагностики, лечения данной патологии.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, периферическая нервная система, диагностика, лечение.

INFUSION THERAPY OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM AT GERPES VIRUS INFECTIONS

**A. A. Rudenko, L. V. Muravska, P. A. Dyachenko,
B. A. Parhomets, E. G. Andreeva, Zh. P. Sidorova,
P. V. Kruglikov**

Summary. In the article the problem of defeats of the peripheral nervous system is lighted up at herpes virus infections. Modern approaches are examined to the questions of clinic, diagnostics, treatment of this pathology.

Keywords: herpes infection, peripheral nervous system, diagnosis, treatment.

Адреса для листування: Руденко Антоніна Олексіївна

д-р мед. наук

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського НАМН України»

03038, Київ, вул. Амосова, 5

Герпесвіруси широко поширені в людській популяції, пантропні, можуть вражати всі органи і системи. Серед них по частоті і тяжкості ураження неврологічні синдроми займають основне місце [1–3]. Досить часто спостерігаються захворювання периферичної нервової системи (ПНС), що викликаються вірусами родини герпесу [4]. Симптоми ураження периферичної нервової системи складаються з рухових розладів, пов'язаних з ураженням рухових волокон; чутливих розладів, обумовлених поразкою чутливих провідників, і вегетативних розладів, що залежать від ураження вегетативних волокон. При цьому можуть спостерігатися як ознаки пригнічення, зниження функцій рухових, чутливих і вегетативних структур ПНС, тобто симптомів випадіння функцій, так і ознаки надлишкової функції цих структур, тобто симптомів подразнення.

При ураженні різних структур ПНС виникають синдроми, що відрізняються розподілом рухових порушень, зонами і характером вегетативних розладів, переважанням симптомів випадання чи подразнення та іншими особливостями, що дозволяють поставити топічний діагноз.

Поразка корінців спинного мозку, спинномозкового вузла, спинального нерва і його гілок викликає розлади рухів і чутливості в корінцево-сегментарній зоні іннервації, ураження периферичного нерва — в зоні іннервації даного нерва, не збігається з корінцево-сегментарним зонами,

ураження сплетіння — в зоні іннервації нервів, що виходять з сплетіння. Зона вегетативних розладів зазвичай виявляється більш широкою, ніж зона соматичної корінцево-сегментарної іннервації.

Аналізуючи етіологію ушкоджень периферичної нервової системи в залежності від представника вірусів родини герпесу, можна зробити висновок про превалювання в ній варицелла зостер вірусу [5–10]. Оперізуючий герпес, як ендемічне захворювання в результаті активації варицелла зостер вірусу після перенесеної вітряної віспи, яка часто пов'язана з імуносупресією, зумовленою стресом, простудними захворюваннями, переохолодженнями і т.д., досить часто перебігає тяжко, з ускладненнями з боку нервової системи і постгерпетичною невралгією [11, 12].

Разом з тим, за даними літератури, в етіології уражень ПНС можуть брати участь практично всі герпесвіруси. Так, описані ураження лицьового нерва, викликані вірусом герпесу простого I типу, рецидивуючий радикуліт за участі вірусу герпесу простого II типу, синдром Гієна-Барре при цитомегаловірусній і Епштейна-Барр вірусній інфекції, невропатія лицьового нерва, вестибулярний нейроніт при етіологічній участі вірусу герпесу людини 7 типу та ін. [13, 14].

До числа найбільш поширених уражень черепних нервів відносяться неврити лицьового нерва. Частота їх становить близько 25 випадків на 100 000 осіб [15]. Найбільш часто зустрічається

ідіопатичний параліч VII нерва або параліч Белла (ПБ). N. Yanagihara [16], що обстежив протягом 20 років понад 2,5 тис. хворих з невритами лицьового нерва, ПБ спостерігав у 60 % випадків, синдром Рамзея-Ханта — у 15 %. Відомо, що ПБ виникає в результаті реактивації вірусу простого герпесу (ВПГ). Вірус варицелла-зостер, що також належить до сімейства герпесу, вже давно відомий як причина синдрому Рамзея-Ханта [17].

В останні роки з'явилися підтвердження зв'язку ПБ з ВПГ за даними сучасних молекулярних методів дослідження [18–20]. Наявність ДНК вірусу в ендоневральній рідині, взятій під час декомпресивної операції на лицьовому нерві, була доведена результатами методу полімеразної ланцюгової реакції та відтворенням невриту VII нерва на моделі тварин. Інокуляція ВПГ у вухо миші викликала гострий транзиторний неврит лицьового нерва. ДНК латентного ВПГ в колінчастому вузлі лицьового нерва визначалася і у хворих з ПБ [17, 20]. Дослідження, проведені у хворих з ПБ, з синдромом Рамзея-Ханта і в осіб без ураження VII нерва (контроль), показали, що в слині хворих з ПБ виділення ДНК ВПГ було достовірно частішим, ніж у представників двох інших груп. Виділення ДНК ВПГ фіксувалося протягом перших 7 днів ПБ і не визначалося на другому тижні захворювання, що свідчило про свіже інфікування та участь ВПГ в патогенезі ПБ [19].

Після первинної інфекції ВПГ-1 зберігається в латентному стані в тригемінальних і колінчастих гангліях [19, 20]. Різні провокуючі фактори, такі як стрес або травма, можуть викликати реактивацію вірусу, в результаті чого він мігрує по нервових стовбурах до шкіри. Якщо реактивація ВПГ-1 в колінчастому або тригемінальному ганглії супроводжується ураженням лицьового нерва, то, спускаючись по *chorda tympani* або тригемінальним волокнам, він може виявитися в слині хворого в гострому періоді ПБ [17]. Вірусне ураження лицьового нерва свідчить про те, що, напевне, вірус викликає не тільки пошкодження нейронів, а й аксональне пошкодження нервової тканини, що дозволяє ширше розуміти патогенез нейроінфекцій [21].

Полінейропатія (ПНП) — генералізоване системне захворювання периферичних нервів, чутливих та/або рухових, та/або вегетативних волокон, часто симетричне, в основному з ураженням дистальних відділів (атрофічні парези, парестезії, гіпестезії по типу «шкарпеток» і «рукавичок», арефлексія). Близько 2 % населення страждає ПНП, а серед осіб старше 55 років — близько 8 % [22].

Патогенез полінейропатій включає в себе наступні фактори: дистрофічні, токсичні, обмінні, ішемічні, механічні, що призводять до розвитку змін сполучнотканинного інтерстицію, мієлінової оболонки.

Клінічні прояви ПНП включають в себе рухові, чутливі і вегетативні порушення.

Існують 4 типи перебігу ПНП: гострий (протягом тижня), підгострий (не більше 1 місяця),

хронічний (більше місяця), прогресуючий (понад 3–5 років).

Нами обстежений 101 хворий з ураженнями ПНС, асоційованими з вірусами родини герпесу; чоловіків було 41, жінок — 60. За віком пацієнти розподілялися наступним чином: до 18 років — 5 осіб, 19–29 років — 22, 30–44 років — 28, 45–59 років — 30, 60–74 років — 14, 75 років і більше — 2.

Етіологічний діагноз підтверджувався виявленням ДНК вірусів герпесу в крові і лікворі, виявленням Ig M в крові або наростанням титру антитіл Ig G в динаміці хвороби.

Серед обстежених 65 хворих страждали оперізуючим герпесом, 4 — невритом лицьового нерва, 32 — ПНП.

Неврит лицьового нерва асоціювався у 1 хворого з вірусом герпесу простого (HSV), у 1 — з вірусом Епштейна-Барр (EBV), у 1 — з цитомегаловірусом (CMV) і у 1 — з вірусом герпесу людини 7 типу (HHV 7).

Етіологічне підтвердження в групі хворих на ПНП було наступним: HSV — у 12 осіб, EBV — у 8, VZV — у 7, CMV — у 3. У двох хворих на ПНП виявлена асоціація вірусів родини герпесу — HHV 6 + HHV 7 (у 1) та HSV + EBV (у 1).

При оперізуючому герпесі провідним у клінічній картині захворювання був виражений алгічний синдром: біль мала оперізуючий характер, часто поєднувалася з больовою гіперестезією в ділянці висипань.

У 19 хворих спостерігали гангліоніт гасероного вузла, з них у 14 висипання були в ділянці іннервації першої гілки трійчастого нерва, у 3 — другої та у 2 — третьої. Больовий синдром по локалізації збігався з ділянкою герпетичних висипань, у 10 пацієнтів — супроводжувався дифузним головним болем.

У 4 хворих була герпетична висипка на рогівці, а також виражений набряк повік, гіперемія шкіри повік і кон'юнктив. Відзначалася болючість при пальпації точок виходу гілок трійчастого нерва, зниження або випадіння корнеального рефлексу.

У 5 хворих пошкодження колінчастого вузла (синдром Ханта) виявлялася різким болем в області слухового проходу, вушної раковини, барабанної перетинки, глотки, де були висипи, відзначався параліч м'язів обличчя, запаморочення, вестибулярні розлади, нудота, у 2 — знижувалась гострота слуху, у 3 — підвищувалась чутливість до звуків.

У 15 хворих похилого віку залишилася постгерпетична невралгія.

Ураження лицьового нерва виявлялося класичними ознаками, описаними в літературі.

При ПНП специфічних симптомів в залежності від типу вірусу також не спостерігалось.

Першими ознаками ПНП були парестезії пальців стоп у вигляді оніміння, стягування, похолодання. Потім з'являлася слабкість руху пальців і стоп, приєднувалися чутливі порушення. Визначалися болі по ходу нервових стовбурів, болючість

при їх пальпації, симптоми натягу. Одночасно з розвитком чутливих розладів з'являлися рухові порушення. Розвивалися м'яві парези та паралічі, у 14 був нижній парапарез і у 9 – тетрапарез.

Лікування уражень периферичної нервової системи має включати передусім етіотропні препарати — ацикловір або ганцикловір в залежності від збудника. За участю вірусів Епштейна-Барр, вірусів герпесу людини 6, 7, 8 типу і цитомегаловірусів призначається інфузійна терапія одним з наступних препаратів: ганцикловір по 10 мг/кг/добу в/в крапельно протягом 14–30 діб; фоскарнет по 60 мг/кг в/в крапельно кожні 8 годин протягом 14 діб. Перорально призначаються зидовудин по 200 мг 6 разів на добу; диданозин по 300 мг 2 рази на добу або зальцитабін по 0,75 мг 3 рази на добу. При герпетичній природі застосовують внутрішньовенно ацикловір по 20–30 мг/кг/добу в/в крапельно кожні 8–12 годин протягом 60 хвилин — 10–14 діб. При оперізуючому герпесі — 7 днів у високій дозі по 3 г на добу. При необхідності далі призначається валацикловір по 500 мг 2–3 рази на день протягом двох тижнів. Показано застосування імуноглобуліну людського для внутрішньовенного введення або Біовен-моно, або Сандоглобулін на протязі 3–5–7 днів. У тяжких випадках, особливо при ураженні бульбарних центрів — глюкокортикоїди, починаючи з 12–16 мг, знижувати на протязі 10 днів.

Так само заслуговує на увагу досить відомий в медицині, особливо в неврології, хірургії та ендокринології препарат пентоксифіліну — Латрен («Юрія-Фарм», Україна). В неврологічній практиці пентоксифілін застосовується при лікуванні ПНП, радікулоішемії, гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу. У деяких дослідженнях висловлено думку, що пентоксифілін не тільки є ангіопротекторним препаратом, але також володіє імуномодулюючим ефектом [29, 30].

Латрен — розчин для інфузій, в якому збалансований ізоосмолярний розчин електролітів (Рінгер-лактатний) потенціює дію пентоксифіліну. Наявність збалансованого ізотонічного розчину електролітів сприяє поліпшенню капілярного кровообігу, зниженню в'язкості крові, нормалізації електролітного складу.

Одним з найбільш важливих властивостей Латрену є його вплив на мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, інгібування фосфодіестерази, підвищення вмісту циклічного 3,5-АМФ в гладком'язових клітинах судин, тромбоцитах. Розширюючи судини легенів, Латрен покращує оксигенацію крові, підвищує тонус дихальних м'язів, призводить до посилення колатерального кровообігу, збільшення обсягу притоку крові. Препарат підвищує вміст АТФ в клітинах головного мозку, сприятливо впливає на біоелектричну активність ЦНС, знижує в'язкість крові, викликає дезагрегацію тромбоцитів, підвищує еластичність еритроцитів за рахунок дії на власти-

вості їх оболонки. Покращує мікроциркуляцію крові в зонах порушеного кровопостачання.

Призначається Латрен внутрішньовенно крапельно по 200 мл, тривалість курсу лікування — до 10 діб.

Показані ноотропи (луцетам, Гіоцетам по 10 мл в/венно крапельно), антихолієстеразні препарати — прозерин по 1, 0 мл в/м № 10–15 або нейромедін по 1, 0 –2, 0 мл в/м, потім по 20 мг 2 рази на день всередину.

З метою антиоксидантної і нейротрофічної дії використовували препарати тіоктової кислоти (берлітін) внутрішньовенні інфузії в дозі 600 мг на протязі 10–15 днів. Для поліпшення ремієлінізації нервових волокон у ранній відновний період призначалися вітаміни групи В (Мільгама по 2,0 мл в/м, Нейрорубін по 2,0 мл в/м, нейробіон по 3,0 мл в/м) протягом 10 днів, потім по 1 драже 2 рази на добу.

Для купірування болювого синдрому призначали нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак по 3,0 в/м; Олфен по 2,0 в/м; ксефокам по 8 мг в/м, ібупрофен по 400–800 мг 2 рази на добу), використовували антидепресанти, антиконвульсанти (габагама по 600–900 мг). Хворим з тяжким перебігом в комплексі призначали антибіотики широкого спектру дії (цефтриаксон по 1,0 в/м 2 рази на добу). Призначали препарати нейрометаболічної дії (актовегін по 2,0–5,0 мл в/м — 10 днів). Для регенерації мієлінової оболонки використовували келтікан по 1 капсулі 3 рази —30 днів.

ВИСНОВКИ

1. Застосування етіопатогенетичної інфузійної терапії при ураженнях периферичної нервової системи герпесвірусної етіології сприяє більш скорішому припиненню фази реплікації вірусу, внаслідок чого зменшується час, необхідний для відновлення пошкодженої функції, зменшується термін перебування хворого на ліжку, надає можливість для більш швидкого корегування побічних явищ.
2. Застосування Латрена в комплексній етіопатогенетичній терапії при герпесвірусних ураженнях периферичної нервової системи більш ефективно відновлює мікроциркуляцію, нормалізує гуморальний і клітинний імунітет, газовий і кислотно-основний склад крові, покращує реологічні властивості крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деконенко Е. П., Лобов М. А., Индрисова Ж. Р. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами герпеса // Неврологический журнал. — 1999. — №4. — С. 46–51.
2. Деконенко Е. П. Спектр неврологических поражений при варицелла зостер инфекции // Нейроиммунология. — 2005. — том 3. — № 2. — С. 52.
3. Протас И. И., Хмара М. Э. Современные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии. — 2002. — №2. — С. 73–75.

4. Михайленко А. А. Герпетические инфекции // Дифференциальная диагностика нервных болезней. – Санкт-Петербург, 1997. – С. 316–327.
5. Davidson H. E., Cali T. J. Clinical reviews: herpes zoster in LTCFs // J. Amer. Society Consultant Pharmacist. – 1996. – V.11. – P. 48–60.
6. Croen K. D. Latency and the consequences of reactivation of the varicella-zoster virus // Ann. Intern. Med. – 1988. – V. 108. – P. 221–237.
7. Straus S. E., Reinhold W., Smith H. A. Endonuclease analysis of viral DNA from varicella and subsequent zoster infection in the same patient // N.Engl.J.Med. – 1984. – V. 311. – P. 1362–1364.
8. Cohen J. I., Brunell P. A., Kraus P. R. Recent advances in varicella-zoster virus infection // Ann. Intern. Med. – 1999. – V. 130. – P. 922–932.
9. Gnann J. W., Whitley R. J. Herpes-zoster // N. Engl. J. Med. – 2002. – V. 347. – № 5. – P. 340–346.
10. Андрейчин М. А., Ярош О. О., Кононенко В. В., Третьяков В. В. Методичні рекомендації: «Клінічні прояви, діагностика та лікування оперізуючого герпесу і постгерпетичної невралгії» – Київ. – 2007. – 29 с.
11. Герасимова М. М., Тихомиров Б. М., Мухин А. А., Молякова А. В. Герпетическая ганглионейропатия с вовлечением в процесс центральной нервной системы, вызванная вирусом Herpes Zoster // Неврологический вестник. – 2004. – Т. XXXVI, вып. 1–2. – С. 90–93.
12. Ярош О. О., Сергеев С. В. Неврологічні ускладнення при реактивованому оперізуючому герпесі // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 77–81.
13. Руденко А. О., Муравська Л. В., Берестова Т. Г. та інші. Особливості клініки та лікування уражень нервової системи, спричинених вірусами герпесу людини 6–го, 7–го та 8–го типів // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 4. – С. 23–27.
14. Цинзерлинг В. А., Чухловина М. Л. // Инфекционные поражения нервной системы. Вопросы этиологии, патогенеза, диагностики. Санкт-Петербург. ЭЛБИ-СПб. – 2005. – 447 с.
15. Chang G. Y., Keane J. R. Bell's palsy and herpes zoster oticus. In: Current therapy in Neurologic Disease: 5th ed. Eds. R. T. Johnson, J. W. Griffin. Mosby 1997.
16. Yanagihara N. Facial nerve paralysis and its viral etiology // Asian Med. J. – 1998. – V. 41. – № 2. – P. 72–76.
17. Futura Y., Fukuda S., Chida E. et al. Reactivation of Herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy // J. Med. Virol. – 1998. – V. 54. – P. 162–166.
18. Sarioretti–Schefer S., Wichmann W., Valavanis A. Idiopathic, herpetic and HIV-associated facial nerve palsies: abnormal MR enhancement patterns // Am. J. Neuroradiol. – 1994. – V.15. – P. 479–485.
19. Futura Y., Takasu T, Sato K.C. et al. Latent herpes simplex virus type 1 in human geniculate ganglia // Acta Neuropathol. – 1992. – V.84. – P. 39–44.
20. Baringer J. R., Swoveland P. Recovery of herpes-simplex virus from human trigeminal ganglions // N. Engl. J. Med. – 1973. – V. 288. – P. 648–650.
21. Деконенко Е. П. с соавт. Невриты лицевого нерва и их связь с вирусами герпеса // Ж. неврологии и психиатрии. – 2006. – № 6. – С. 58–59.
22. Hughes R. A. C. Peripheral neuropathy // BMJ. – 2002. – V. 324. – P. 466–469.
23. Оржешковский В. В. Полинейропатии // Журнал практичного лікаря. – 2007. – № 5–6. – С. 18–22.
24. Ходак Л. А., Навет Т. І. Гострі полінейропатії (синдром Гійєна–Барре) // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 82–85.
25. Шишов А. С., Вирьч И. Е., Багров Ф. И., Латышева И. Т. Синдром Гийена–Барре у больных опоясывающим лишаем // Журнал неврологии и психиатрии. – 1996. –Т. 96. – № 2. – С. 26–29.
26. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. – М., 2004. – с. 315–325.
27. Мачерет Е. Л., Шамич Л. Ф., Коркушко А. О., Чупрына Г. Н. Роль инфракрасного лазерного излучения в лечении больных алкогольной полинейропатией // Мистецтво лікування. – 2008. – № 8. – С. 53–55.
28. Муравська Л. В., Руденко А. О., Чижкевич І. В., Окружнов М. В. Тяжкі форми оперізуючого герпесу з ураженням нервової системи // Матеріали науково–практичної конференції «Тяжкі форми інфекційних хвороб і невідкладні стани», 16–17 травня 2002 р., м. Дніпропетровськ. – С. 156–158.
29. Staubach K. H., Traumann E., Zabel P. Effect of Pentoxifylline in Severe Sepsis // Archives of surgery. – 1998. – 133. P. 94–100.
30. Marques L. J., Zheng L., Poulakis N., Guzman J., Costabel U. Pentoxifylline inhibits TNF- α production from human alveolar macrophages // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1999 February. – Vol. 159, – 2. – 508–511.