

УДК 616.834-002.152-02-085

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ГЕВИРАН» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭТОЙ ПАТОЛОГИИ

М.Н. Лебедюк, М.Э. Запольский

Одесский государственный медицинский университет
Одесский областной кожно-венерологический диспансер

Ключевые слова: опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия, «Гевиран».

Опоясывающий лишай является объектом изучения таких дисциплин, как дерматология, инфекционные болезни, неврология, офтальмология, гастроэнтерология, педиатрия. Вирус *Varicella zoster* (VZ) один из восьми представителей семейства герпесвирусов, способных поражать организм человека. Согласно вирусной токсономии, разработанной в 1999 году, он относится к роду *Herpesviridae*, как вирус герпеса 3 типа [1, 12].

Varicella zoster (VZ) содержит ДНК с нуклеотидом иксоидального типа симметрии. Геном состоит из линейной двойной ДНК с молекулярной массой до $80\text{—}130 \times 10^9$ Д. Около 70% ДНК составляют гуанин и цитозин. Вирус имеет сложное строение, около нуклеокапсида располагается липидная оболочка с гликопротеиновыми шипами. Между нуклеокапсидом и оболочкой располагаются протеины и ферменты, они и создают дополнительный волокнистый слой или *Tegument*. Диаметр вириона колеблется в пределах от 150 до 200 нм. В качестве типоспецифических антигенов выступают гликопротеины наружной оболочки. Репликация вируса происходит как и при других герпесвирусных инфекциях. Взаимодействуя с рецепторами клеток, *Varicella* проникает в цитоплазму и запускается продуктивный тип инфекционного процесса. Деление вируса происходит непосредственно в ядре клетки [2, 9].

Varicella является персистирующей вирусной инфекцией, как и многие другие вирусы. По данным ученых США, от 95% до 97% взрослого населения инфицированы вирусом VZ. Механизмы персистенции вируса в организме человека изучены недостаточно. Статическая теория подтверждается наличием вируса в различных ганглиях, предполагается интеграция его генома в ДНК клеток хозяина [6]. В период активации вирусной инфекции по центробежным нейронам вирус попадает к нервным окончаниям, а дальше по капиллярам к эндотелию и эпителию кожи. Согласно данной теории существует постоянный риск развития не только ВПГ-1 и ВПГ-2 но и VZ, что нередко и реализуется в клинической практике.

Доказано, что согласно динамической теории постоянно образуются небольшие дочерние попу-

ляции вируса, которые способны перемещаться по нейронам и достигать эпителия кожи. Однако малое количество вируса, а также неблагоприятные условия (ареактивность организма) не способствуют образованию везикул. Пациенты в таких случаях отмечают лишь парестезии, в литературе данные проявления описаны как невралгическая форма опоясывающего лишая [7, 11].

Проникновение вируса VZ в организм человека чаще происходит воздушно-капельным путем или вертикально от матери к ребенку во время беременности. В период первичного инфицирования развивается картина ветряной оспы. Вирус, попав на слизистую оболочку, размножается в эпителиальных клетках и через несколько дней проникает в регионарные лимфатические узлы, затем в кровяное русло. В дальнейшем репликация вируса происходит в органах ретикуло-эндотелиальной системы (печень, селезенка). Через 7—10 дней происходит диссеминация вируса с вовлечением кожных покровов, образуются везикулы. В содержимом пузырьков концентрация вируса чрезвычайно высока уже с первых дней их формирования. Поражение организма более выражено у лиц со сниженным иммунитетом, возможно развитие диссеминированной формы заболевания, энцефалита, менингита, вирусной пневмонии [4, 12].

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в 2001—2003 годах и 6 месяцев 2004-го находились 137 больных различными формами опоясывающего лишая в возрасте от 25 до 75 лет. Проанализированы наиболее характерные толчком факторы, способствующие развитию заболевания. У лиц в возрасте от 25 до 45 лет заболевание чаще было связано с переохлаждением, психоэмоциональным стрессом, переутомлением — 33 (24,1%) пациента. В более старших возрастных группах (60—75 лет) — 53 (38,7%) больных отмечали развитие заболевания на фоне обострения хронических процессов (гепатохолециститов, панкреатитов, пиелонефритов и др.), а также после оперативных вмешательств. Детальное обследование пациентов старших возрастных групп позволило выявить у 7 пациентов (5,1%) онкологические

процессы различной локализации. У 3 из них онкологическое поражение желудка, кишечника; у 2 — рак легкого; у 1 — рак молочной железы; у 1 — онкологический процесс предстательной железы.

Отдельно нами выделена группа пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, — 5 больных (обследованию подлежали только 72 пациента (52,6%) из общего количества (137 больных), находившихся под нашим наблюдением). У трех из ВИЧ-инфицированных опоясывающий лишай характеризовался рецидивами, устойчивостью по отношению к проводимой терапии, удлинением сроков эпителизации элементов до 3—4 недель.

При анализе провоцирующих факторов, наиболее часто встречающихся у пациентов, находившихся под нашим наблюдением, мы выделили следующие из них: переохлаждение, перенесенные в связи с этим ОРВИ — у 53 больных (38,7%); обострение соматических заболеваний — у 38 больных (27,8%); стрессы, переутомление — у 33 больных (24,1%); ВИЧ-инфекция — у 5 больных (3,6%); онкологические процессы — у 7 больных (5,1%); трансплантация органов — у 1 больного (0,7%). Распределение вышеуказанных показателей представлены в табл. 1.

Опоясывающий лишай традиционно классифицируется в зависимости от зоны поражения: глазная форма (поражение ветвей тройничного нерва), плечевая форма, межреберная форма, пояснично-крестцовая, бедренная форма, диссеминированная и атипическая формы [3, 9].

При диссеминированной форме очаги поражения захватывают несколько дерматом, которые могут быть отдалены друг от друга. Атипическая форма характеризуется внекожными поражениями

(эзофагиты, гастриты). Результаты наших наблюдений представлены в табл. 2.

Ссылаясь на разнообразие описанных в литературе проявлений опоясывающего лишая, а также основываясь на результатах патоморфологических изменений в очаге поражения, считаем целесообразным расширить классификацию клинических форм заболевания *Varicella zoster* и выделить следующие из них: везикуло-пустулезная, эрозивно-некротическая, геморрагическая, лимфостатическая (элефантиазоподобная), невралгическая. Результаты наших наблюдений представлены в табл. 3.

Везикуло-пустулезная форма опоясывающего лишая наиболее распространенная. Она встречалась у 79 (57,7%) пациентов, находившихся под нашим наблюдением. При классической форме отмечали поражение кожи в виде: эритемы, папулезной, везикулезной сыпей, пустулизации, эрозирования, формирования кровянистых корочек с дальнейшей эпителизацией. Заживление эрозий протекает без образования рубцовых изменений.

Геморрагическая форма опоясывающего лишая сопровождалась появлением везикул с большим содержанием клеток крови, особенно эритроцитов. Клинически это проявлялось геморрагическим характером везикулезных элементов, причем отдельные везикулы при слиянии формировали буллезные образования с кровянистым содержимым, разрешение которых, как правило, затягивалось. Среди пациентов нашей группы геморрагическая форма встречалась у 10 больных (7,3%). Несостоятельность сосудистой стенки (повышенная ломкость, проницаемость сосудов), изменение реологических свойств крови при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, длительный прием антикоагулянтов,

Таблица 1. Факторы, провоцирующие развитие инфекции, вызванной *Varicella zoster*, в различных возрастных группах

Возраст, годы	Стресс, переутомление	Переохлаждение, ОРВИ	Обострение соматических заболеваний	ВИЧ-инфекция	Онкологический процесс	Трансплантация органов
20—44 (n = 39)	13	19	2	4	—	—
45—59 (n = 41)	11	14	12	1	2	1
60 лет и старше (n = 57)	9	20	24		5	—
Всего (n = 137)	33 (24,1%)	53 (38,7%)	38 (27,8%)	5 (3,6%)	7 (5,1%)	1 (0,7%)

Таблица 2. Распределение больных опоясывающим лишаем в зависимости от локализации процесса

Форма заболевания	Количество больных	
	абс.	%
Глазная (поражение тройничного нерва)	13	9,5
Плечевая	19	13,8
Межреберная	54	39,4
Пояснично-крестцовая	22	16,1
Бедренная	20	14,6
Диссеминированная	9	6,6
Всего	137	100

стероидов — все это способствует развитию геморагической формы опоясывающего лишая.

Лимфостатическая (элефантиазоподобная) форма характеризовалась стойкой отечностью в очаге поражения в результате компрессии или закупорки крупных лимфатических сосудов. Мы наблюдали эту форму заболевания у 10 пациентов (7,3%) из 137. Процесс чаще локализовался на нижних конечностях, слоновость при этом развивалась уже с первых дней заболевания. Учитывая нарушение микроциркуляции, присоединение эрозий, как правило, затягивалось, присоединялась вторичная инфекция. Лимфостаз сохранялся длительно, иногда годами.

Неврологическая форма опоясывающего лишая не сопровождалась кожными проявлениями. Характерным симптомом неврологической формы являлись боли по ходу нервных стволов; интенсивность болей варьирует, иногда носит волнообразный характер. Подобное течение заболевания было доказано многими учеными, оно еще раз подтверждает теорию динамической персистенции вирусов, описанной выше. Среди 137 пациентов неврологическая форма заболевания выявлена у 9 больных (6,5%). Эта группа чаще получает лечение у невропатологов. Положительный эффект достигается лишь при назначении адекватной противовирусной терапии [3, 11].

Эрозивно-некротическую форму опоясывающего лишая наблюдали у 29 пациентов, что составило 21,2% от общего количества. Некротические изменения в очаге поражения часто встречались у лиц со сниженным иммунитетом, при проведении неадекватной наружной противовирусной терапии, присоединении вторичной инфекции, чаще стрепто-стафилококковой. Особенностью язвенно-некротической формы являются глубокие поражения мягких тканей с последующим повреждением при-

Таблица 3. Классификация опоясывающего лишая в зависимости от патоморфологических изменений в очаге поражения

Форма заболевания	Количество больных	
	абс.	%
Везикуло-пустулезная	79	57,6
Геморагическая	10	7,3
Лимфостатическая	10	7,3
Неврологическая	9	6,5
Эрозивно-некротическая	29	21,2
Всего	137	100

лежащих нервных стволов, заживление нередко заканчивается рубцеванием. Именно по этой причине данное течение Varicella наиболее неблагоприятно в отношении последующих неврологических осложнений. Важна своевременная дифференциальная диагностика эрозивно-некротических форм заболевания и назначение на ранних стадиях противовирусных препаратов, антибиотикотерапии (макролиды, аминогликозиды).

Наибольший терапевтический эффект сегодня достигается при использовании препаратов, блокирующих ДНК-полимеразу вируса. Мы отдали предпочтение ацикловирсодержащему препарату — «Гевирану», который производит фармацевтическая компания «Польфарма» С.А. Преимущество «Гевирана» — сочетание высокого качества, доступной цены и разнообразия дозировок: 200; 400; 800 мг. Это удобно для быстрого создания высоких концентраций препарата в крови (всего 4—5 таблеток в сутки). Гевиран наиболее активен в отношении вируса Herpes simplex типа 1 и 2 и вируса Varicella zoster. Белок тимидин-киназа инфицированных вирусом клеток активно преобразует ацикловир через ряд последовательных реакций в трифосфат ацикловира, который блокирует репликацию вирусной ДНК и тем самым подавляет размножение вирусов [5, 8, 10].

«Гевиран» применяли при лечении 19 пациентов с эрозивно-некротическими формами опоясывающего лишая в возрасте от 30 до 65 лет, при этом назначали его в дозе 3,2—4,0 г/сут на протяжении 7—10 дней в зависимости от тяжести заболевания. Параллельно терапии референтными препаратами, содержащими ацикловир, получали 10 пациентов контрольной группы. Скорость эпителизации герпетических высыпаний и частота развития постгерпетических невралгий находились в прямо пропорциональной зависимости от своевременности начала противовирус-

ной терапии. Все пациенты, получавшие лечение по поводу эрозивно-некротической формы опоясывающего лишая, были разделены на три группы по срокам начала терапии: 1 группа — 2—3-й день заболевания, 2 — 4—6-й, 3 — 7—10-й (табл. 4).

Из представленных в таблице данных видно, что частота развития постгерпетических невралгий увеличивается в случаях более позднего начала лечения эрозивно-некротической формы опоясывающего лишая. Среди пациентов, получавших препарат «Гевиран» (19 больных), количество случаев ПГН несколько ниже, чем у лиц контрольной группы (10), получавших терапию другими противови-

русными препаратами. Применение препарата «Гевиран» позволяет достичь высокой концентрации противовирусного средства в очаге поражения уже на начальных этапах лечения. Важное значение при этом играет хорошая всасываемость препарата и эффективный режим дозирования.

Сроки заживления высыпаний при лечении опоясывающего лишая с использованием «Гевирана» не превышают таковые при применении референтных препаратов, содержащих ацикловир. Максимальное количество разрешений элементов при эрозивно-некротических формах Varicella приходится на 13 — 15 день лечения (табл. 5).

Таблица 4. Частота развития ПГН в зависимости от сроков начала терапии

Группа	1 группа		2 группа		3 группа	
	2—3-й день заболевания	Развитие ПГН	4—6-й день заболевания	Развитие ПГН	7—10-й день заболевания	Развитие ПГН
Основная (n = 19)	7	0 (0%)	8	4 (21%)	4	3 (15,8%)
Контрольная (n = 10)	4	1 (10%)	5	3 (30%)	1	1 (10%)

Примечание. ПГН — постгерпетическая невралгия, развивающаяся через 2 недели после окончания терапии.

Таблица 5. Сроки эпителизации эрозий при лечении эрозивно-некротических форм опоясывающего лишая

Группа	10—12-й день лечения	13—15-й день лечения	16—20-й день лечения
Основная (n = 19)	5 (26,3%)	12 (63,2%)	2 (10,5%)
Контрольная (n = 10)	2 (20%)	6 (60%)	2 (20%)

Таблица 6. Иммунологические показатели крови у больных эрозивно-некротическими формами опоясывающего лишая до и после лечения препаратом «Гевиран»

Группа	До лечения					После лечения				
	ЛТИ (№ 6—7)	IgM, мг/л	IgG, мг/л	АСФ, 10 ⁹ /л	КН, 10 ⁹ /л	ЛТИ (№ 6—7)	IgM, мг/л	IgG, мг/л	АСФ, 10 ⁹ /л	КН, 10 ⁹ /л
Основная (n = 19)	7,3 ± 0,2	3,5 ± 0,1	17,9 ± 0,4	2,5 ± 0,01	5,1 ± 0,2	6,1 ± 0,2	3,2 ± 0,1	15,1 ± 0,5	3,9 ± 0,02	7,6 ± 0,2
Контрольная (n = 10)	7,1 ± 0,2	3,7 ± 0,1	18,0 ± 0,5	2,9 ± 0,01	4,9 ± 0,2	6,9 ± 0,2	3,4 ± 0,1	17,1 ± 0,5	3,1 ± 0,02	5,1 ± 0,2

Примечание. Достоверность $P < 0,2$ изменений до и после лечения; ЛТИ — лейко-токсический индекс; АСФ-аггезивная способность фагоцитов; КН — количество нейтрофилов.

На основании представленных данных в табл. 6 можно отметить, что «Гевиран» при лечении эрозивно-некротических форм опоясывающего лишая способствует стабилизации иммунных показателей крови, что проявляется снижением лейко-токсического индекса, нормализацией уровня иммуноглобулинов М и G, повышением адгезивной способности нейтрофилов и их общего количества.

Выводы

1. В зависимости от патоморфологических изменений в очаге поражения выделены следующие клинические формы опоясывающего лишая: вези-

куло-пустулезная, эрозивно-некротическая, геморрагическая, лимфостатическая, невралгическая.

2. Выбор тактики лечения при опоясывающем лишае находится в прямой зависимости от клинических форм заболевания.

3. Препарат «Гевиран» является высокоэффективным противовирусным средством, позволяющим при своевременном применении снизить частоту невралгических осложнений эрозивно-некротической формы опоясывающего лишая.

4. С целью предупреждения осложнений необходимо воздействовать как на этиологический фактор, так и на патоморфологические изменения, которые происходят непосредственно в очаге поражения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринский И.Ф., Шублагзе А.К. и др. Герпес (этиология, диагностика, лечение) // Медицина.— Москва, 1986.— С. 268.
2. Грамашевский Л.В., Вайнграх Г.М. Частная эпидемиология.— М.: Медицина, 1997.— С. 404—408.
3. Джеймс Е., Фицпатрик Т. и др. Секреты дерматологии // Пер. с англ.— М. БИНОМ, 1999.— С. 195—198.
4. Еришов Ф., Романцев М. Феномен гипореактивности при использовании гомологичных индукторов интерферона // Вестник дерматологии.— 1998.— № 2.— С. 38—40.
5. Лебедюк Л.А. Комплексне лікування хворих на рецидивуючий генітальний герпес із застосуванням ацикловіру та баклану: Автореф. дис.— Харків, 2000.— С. 8—9.
6. Покровский В.И., Козеева О.К. Медицинская микробиология.— М.: Медицина, 1998.— С. 1184.

7. Сельникова О.П. и др. Роль вируса Herpes Zoster в патологии человека, пути специфической профилактики // Дерматология, венерология, косметология.— 2003.— № 1 (8).— С. 10—16.

8. Федотов В.П., Дюдюк А.Д. Эффективность Гевирана в терапии герпетической инфекции // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2004.— № 1.— 2 (7).— С. 198.

9. Фицпатрик Т. и др. Дерматология // Справочник-атлас (перевод с английского).— М., 1999.— С. 800—811.

10. Яковцева А.Ф., Сорокин В.И. О синдроме приобретенного иммунодефицита // Врачебное дело.— 1990.— № 3.— С. 23—25.

11. Awan A.R., Bacon T.H. The pathogenesis of HSV-1, HSV-2 and VZV penciclovir or acyclovir-selected TK mutants in the zosteriform murine infection model // Antiviral Research.— Amsterdam, 1999.— P. 63.

12. Grose C. Variation on a theme by Fenner the pathogenesis of chickenpox // Pediatrics.— 1981.— N 68.— P. 735—736.

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОПЕРІЗУЮЧОГО ЛИШАЯ. ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ГЕВІРАН» У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЦЬОЇ ПАТОЛОГІЇ

М.М. Лебедюк, М.Е. Запольський

Обстежено 137 хворих з різними формами оперізуючого лишая віком від 20 до 75 років. На підставі патоморфологічних змін у вогнищі ураження виділено такі клінічні форми оперізуючого лишая: везикульозно-пустульозна, ерозивно-некротична, геморрагічна, лімфостатична та невралгічна. В процесі дослідження встановлено, що ранній початок специфічної протигерпетичної терапії запобігає неврологічним ускладненням у хворих на ерозивно-некротичну форму оперізуючого лишая. Хворі, яким проводили терапію препаратом «Гевіран» (ацикловір) виробництва компанії «Польфарма» С.А., мали дещо кращі результати щодо виникнення ускладнень та термінів загоєння уражень. Було також встановлено, що застосування препарату «Гевіран» призводить до нормалізації імунологічних показників крові у хворих на некротично-ерозивну форму оперізуючого лишая.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HERPES ZOSTER. EVALUATION OF THE EFFICACY OF HEVIRAN IN THE COMPLEX THERAPY OF THIS DISEASE

M.N. Lebedyuk, M.E. Zapolsky

It was examined 137 20—75 years old patients with a different forms of Herpes Zoster infections. We have identified different pthomorphological forms of this disease: vesiculo-pustule, erosive-necrotic, hemorrhagic, lymphostatic and neurological and established that early beginning of the specific antiviral therapy prevents neurological complications in patients with erosive-necrotic form of the disease. Patients who were treated with Heviran (Acyclovir) by «Polpharma» S.A. had better treatment results in terms of complications development and lesions healing. It was also established that treatment with Heviran is normalizing immunological status of the patients with erosive-necrotic form of this disease.