

**А.О. Руденко, Л.В. Муравська, Т.Г. Берестова, О.Г. Андреєва, П.А. Дьяченко,
Б.А. Пархомець, Ж.П. Сидорова**

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНИХ ВІРУСАМИ РОДИНИ ГЕРПЕСУ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського

Обстежено 31 пацієнта з герпесвірусним ураженням нервової системи, які отримували як специфічну противірусну терапію препарати валацикловіру (вальтрекс і вальтровір). Показано, що призначення препаратів валацикловіру знижує тривалість проявів неврологічного дефіциту, сприяє елімінації ДНК вірусів родини герпесу і зниженню титру IgG у спинномозковій рідині. Показана ефективність і безпека вітчизняного препарату вальтровіру.

Ключові слова: ураження нервової системи, віруси родини герпесу, вальтровір, вальтрекс.

Актуальність проблеми лікування герпесвірусних уражень нервової системи не викликає сумнівів. Герпесвіруси мають природний тропізм до нейронів головного мозку і спричиняють тяжкі форми нейроінфекцій з частими несприятливими наслідками [1-3]. Незалежно від того, яким шляхом вірус потрапляє в організм, початкове його розмноження відбувається у вхідних воротах, далі вірус проникає в регіонарні лімфовузли, потім у кров і гематогенно заноситься у внутрішні органи, в тому числі – мозок [4]. У центральну нервову систему вірус може проникати і по нервових стовбурах. Потрапивши в нервову інфраструктуру, вірус зберігається у ній протягом усього життя, перебуваючи у неактивному (латентному) стані. Довготривала персистенція вірусів призводить до вторинного імунодефіциту, який зумовлює часті рецидиви захворювання [5, 6]. Лікування герпесвірусних уражень нервової системи складне, довготривале і дуже дороге [7-11]. Зважаючи на вартість лікування при герпесвірусних ураженнях нервової системи, ми поряд з вальтрексом застосовуємо вітчизняний валацикловір – вальтровір. Це препарат з доведеною терапевтичною еквівалентністю щодо оригінального валацикловіру, який має доступнішу ціну, ніж оригінальний валацикловір. Виробник субстанції для вальтровіру: *Quimica Sintetica S.A., Spain*. Доступна ціна дозво-

ляє використовувати вальтровір у лікуванні більшої кількості пацієнтів. Обидва препарати належать до валацикловіру, який є специфічним інгібітором ДНК-полімерази вірусів герпесу, блокує синтез вірусної ДНК та реплікацію вірусів. До валацикловіру чутливі всі представники родини вірусів герпесу – HSV1/2, VZV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, CMV [12-14].

Мета дослідження – оцінити ефективність валацикловірів при герпесвірусних ураженнях нервової системи, зіставивши вітчизняний вальтровір з оригінальним препаратом вальтрексом.

Пацієнти і методи

Обстежено 51 хворого на герпесвірусні ураження нервової системи. Серед них 16 приймали вальтрекс по 500 мг тричі на день протягом 14 діб (1-ша група), 10 хворих за такою ж схемою вживали вальтровір (2-га група). 10 особам внутрішньовенно крапельно застосовували цимевен або медовір у терапевтичних дозах протягом 10-14 днів з продовженням лікування шляхом перорального прийому вальтрексу по 500 мг двічі на добу 10-14 днів (5 хворих) і вальтровіру за такою ж схемою (10 хворих). Базисна терапія включала нейропротектори, десенсибілізуючі, за необхідності – протинабрякові препарати, гепатопротектори, дезінтоксикацію.

Результати досліджень та їх обговорення

26 хворих були на пероральному прийомі валацикловіру. Знаходження ДНК вірусу родини герпесу або IgM в сироватці крові вважали підтвердженням розвитку уражень нервової системи на фоні активації герпесвірусної інфекції. У 1-й групі чоловіків було 9, жінок – 7; у 2-й – відповідно 5 і 5. За віком розподіл був наступним: у першій групі до 20 років – 2, від 21 до 30 – 2, від 31 до 40 – 5, від 41 до 50 – 6, від 51 до 60 – 1 хворий, в другій групі: до 20 років – 1, від 21 до 30 – 2, від 31 до 40 – 5, від 41 до 50 – 2.

За втягненням у патологічний процес структури головного та спинного мозку сформульовані

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

діагнози: в першій групі: арахноїдіт – 5, арахно-енцефаліт – 4, енцефаломієліт – 5, поліневрит – 2; в другій групі: арахноїдіт – 2, арахноенцефаліт – 3, енцефаломієліт – 4, поліневрит – 1.

Нами проаналізована участь в етіології вірусів родини герпесу залежно від клінічної форми ураження нервової системи при монотерапії препаратами валацикловіру (табл. 1).

Таблиця 1

Участь вірусів родини герпесу в етіології захворювання залежно від клінічної форми

Діагноз і група хворих		Віруси						Число хворих
		HHV 7	EBV	HSV	EBV+ HSV	EBV+ HHV6	CMV+ HHV6	
Арахноїдіт	Перша	4		1				5
	Друга			1	1			2
Арахноенцефаліт	Перша	2	2					4
	Друга			3			1	4
Енцефаломієліт	Перша		4			1		5
	Друга	1	1		1	1		4
Поліневрит	Перша		1		1			2
	Друга							
Всього	Перша	6	7	1	1	1		16
	Друга	1	1	4	2	1	1	10

Як видно з таблиці 1, арахноїдіт частіше розвивався при етіологічній участі вірусу герпесу людини 7-го типу, енцефаломієліт – вірусу Epstein-Barr, арахноенцефаліт – при участі вірусу герпесу людини 7-го типу та вірусу простого герпесу.

Проведене лікування вказаних уражень нервової системи із застосуванням в якості етіотропних препаратів валацикловіру (вальтрексу та вальтровіру) показало їх ефективність. Дослідження

крові та слини методом ПЛР на наявність ДНК вірусів родини герпесу після проведеного 14-денного курсу вальтрексу або вальтровіру, а також методом ІФА на наявність ІgM до герпесвірусів показали від'ємні результати порівняно з позитивними до початку терапії.

Як видно з таблиці 2, достовірної відмінності між показниками в групах хворих, які отримували вальтрекс, порівняно з групою лікованих вальтровіром, не виявлено.

Таблиця 2

Середня тривалість деяких неврологічних симптомів у днях у лікованих вальтрексом і вальтровіром

Неврологічні симптоми	Середня тривалість у днях, M±m		p
	Перша група, n=16 ліковані вальтрексом	Друга група, n=10 ліковані вальтровіром	
Загальна слабкість	10,60±1,75	10,66±2,70	0,06
Порушення конвергенції	7,33±2,27	12,33±3,63	0,46
Ністагм	8,80±2,12	13,00±2,00	0,11
Девіація язика	4,86±1,92	7,83±3,55	0,27
Підвищення сухожильних рефлексів	6,06±2,69	13,50±6,08	0,27
Зниження сухожильних рефлексів	9,80±2,50	8,00±5,16	0,71
Асиметрія черевних рефлексів	8,13±2,67	12,33±5,66	0,71
Інтенція чи МПМ при пальце-носовій пробі	6,93±2,17	17,50±4,34	0,60
Хитання в позі Ромберга	10,06±2,29	12,83±4,37	0,78

Примітка. p – достовірність відмінностей між показниками в різних групах хворих за критерієм Вілкоксона.

Таким чином, на основі наведених даних є всі підстави рекомендувати вальтровір для лікування уражень нервової системи на фоні активації та реактивації герпесвірусної інфекції. Схема лікування – по 500 мг тричі на день протягом 14 діб. Якщо ефективність лікування буде недостатньою,

слід продовжити курс до 21 дня та більше. Препарат вальтровір переноситься задовільно, побічної дії ми не спостерігали.

При знаходженні ДНК вірусу або високих титрів ІgG в лікворі, тяжкому перебігу хвороби, виявленні вогнищ на МРТ головного та спинного мозку нами

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

проводилась терапія із застосуванням внутрішньовенних специфічних противірусних препаратів – ацикловірів (зовіракс, медовір) та ганцикловіру (цимевен) протягом 10-14 діб. Ще 10-14 днів хворі отримували вальтрекс або вальтровір по 500 мг двічі на добу.

Групи були зіставні: в третій групі чоловіків було 4, жінок – 6, у четвертій – чоловіків 6, жінок 4. За віком розподіл був наступним: в третій групі: до 20 років – 1, від 21 до 30 – 3, від 31 до 40 – 4, від 41 до 50 – 2; в четвертій: до 20 років – 1, від 21

до 30 – 2, від 31 до 40 – 4, від 41 до 50 – 3. За залученням у патологічний процес структур головного та спинного мозку діагностовано: в третій групі арахноїдит – 2, арахноенцефаліт – 6, енцефаломієліт – 2; у четвертій групі: арахноїдит – 2, арахноенцефаліт – 4, енцефаломієліт – 4.

Участь в етіології захворювання вірусів родини герпесу залежно від клінічної форми при призначенні специфічних противірусних препаратів з продовженням пероральними препаратами вальтрексу представлена в таблиці 3.

Таблиця 3

Зіставлення етіології та клінічних форм уражень нервової системи при етапному лікуванні внутрішньовенними і пероральними ацикловірамі та ганцикловіром

Діагноз і група хворих		Віруси						Число хворих
		HHV 7	EBV	HSV	EBV+HSV	EBV+HHV6	CMV	
Арахноїдит	Третя	1		1				2
	Четверта			1	1			2
Арахноенцефаліт	Третя	2	2	1				5
	Четверта	1					1	2
Енцефаломієліт	Третя		1			1		2
	Четверта	1	1			1	1	4
Енцефаліт	Третя						1	1
	Четверта		1		1			2
Всього	Третя	3	3	2		1	1	10
	Четверта	2	2	1	2	1	2	10

Зіставлення середньої тривалості деяких неврологічних симптомів у днях у хворих 3-ї та 4-ї групи, яким в якості продовження специфічної

терапії застосовано вальтрекс і вальтровір, не виявило достовірної різниці між ними, обидва препарати були ефективними (табл. 4).

Таблиця 4

Середня тривалість деяких неврологічних симптомів

Неврологічні симптоми	Середня тривалість у днях, M±m		p
	Третя група, n=5 продовження лікування вальтрексом	Четверта група, n=5 продовження лікування вальтровіром	
Загальна слабкість	8,25±1,85	8,85±2,67	0,60
Порушення конвергенції	12,40±5,60	8,00±5,14	0,57
Ністагм	16,60±5,01	11,20±5,20	0,74
Девіація язика	8,50±3,10	7,80±3,73	0,89
Підвищення чи зниження сухожильних рефлексів	21,60±3,32	20,00±5,00	0,26
Відсутність чи зниження черевних рефлексів	7,80±3,29	16,00±6,54	1,1
Інтенція чи МПМ при пальце-носовій пробі	11,20±2,80	13,20±5,41	0,32
Хитання в позі Ромберга	18,40±3,12	33,80±17,14	0,88

Примітка. p – достовірність відмінностей між показниками в різних групах хворих за критерієм Вілкоксона.

Така терапія приводила до зникнення ДНК вірусів родини герпесу та зниження титру IgG в лікворі.

Клінічний приклад.

Хворий Р., 43 років, знаходився в клініці нейроінфекцій ІЕІХ з 09.03.10 р. по 30.03.10 р. з діагнозом:

Вогнищевий енцефаліт, асоційованої герпесвірусної (HSV+EBV) етіології.

Хворіє близько року: в березні 2009 р. переніс парціальний епіпапад, що супроводжувався хімічним присмаком, порушенням мови, парестезіями в правій руці. В липні та восени 2009 року напади двічі повто-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рювались, останній супроводжувався остаточним субфебрилітетом.

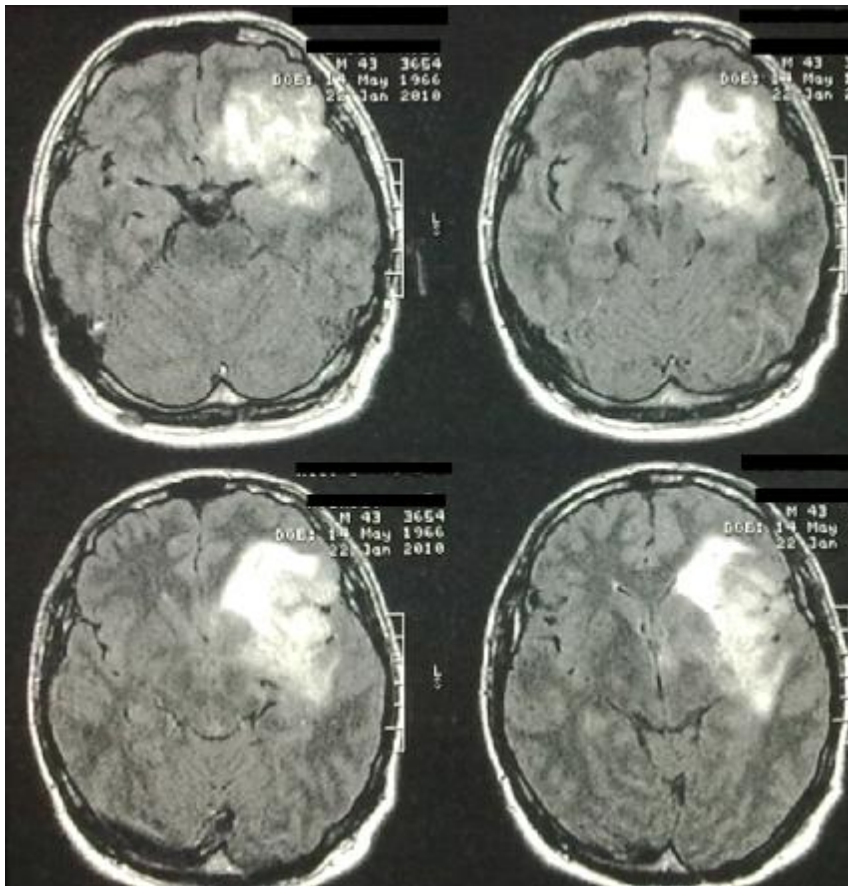
22 січня 2010 року переніс генералізований епінапад (напередодні була стресова ситуація), після чого 22.01 проведена МРТ головного мозку (виявлена поширена зона ураження в лівій гемісфері головного мозку), а з 26 січня по 2 лютого 2010 року лікувався в 2-му відділенні нейрохірургії в ЛШМД, де діагностований вірусний енцефаліт. Звернувся в ІЕІХ. Рекомендована госпіталізація для подальшого обстеження і лікування у відділенні нейроінфекцій ІЕІХ.

При ушпиталенні скарги на в'ялість і сонливість в другій половині дня, а також сонливість на фоні прийому фінлепсину.

Об'єктивно загальний стан середньої тяжкості. Шкіра та слизові без висипу, звичайного забарвлення. Лімфовузли не збільшені. У легенях хрипів немає. Тони серця ритмічні, пульс 78 за хв. АТ до 130/70 мм рт. ст. Живіт безболісний, асцити немає,

печінка, селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Неврологічний статус: притомний, адекватний, орієнтований. Очні щілини, зіниці D=S, ністагм більше вправо. Асиметрія носо-губних складок, девіація язика вправо. Симптом Марінеску-Радовічі зліва. Об'єм рухів кінцівок повний. Рефлекси сухожильні та періостальні D=S, червні живі. Симптом Шарапова-Раскольнікова (+), Штрюмпеля (+) з обох боків. М'язова сила не знижена, порушень чутливості немає. Менінгеальні ознаки не виявляються. ПНП виконує з інтенцією. В позі Ромберга легке похитування. У зразку цереброспінальної рідини виявлено високий рівень IgG до HSV1/2 та EBV (EBNA), у сироватці крові – IgM EBV. На МРТ від 22.01.10 у лівій лобно-скроневій ділянці виявляється утворення без чітких контурів, розміром 3,7 ´ 4,3 ´ 8,2 см, що має підвищений на T2В1 та ізо-гіпоінтенсивний на T1В1 МР-сигнал.



Беручи до уваги картину МРТ, типову для ураження вірусом простого герпесу, значне вогнище ураження мозку, з відносно сприятливим тривалим перебігом з переважно вогнищевими епіпадами та

формуванням стійкого неврологічного дефіциту, високі, діагностично значимі, титри IgG до HSV та EBV в лікворі, встановлено діагноз: енцефаліт з вогнищевим ураженням в лівій лобно-скроневій ділянці з три-

валим епілептиформним перебігом асоційованої герпесвірусної (HSV + EBV) етіології.

При дослідженні імунного статусу встановлена імунна недостатність середнього ступеня тяжкості, підвищення вмісту ЦІК та високий рівень автоантитіл до ЗБМ.

Лікування:

- зовіракс, рибарин за схемою, вальтровір 500 мг 2 р/день – 10 днів;
- поліоксидоній, імуноглобулін нормальний людський для внутрішньом'язового використання;
- мільгама, актовегін;
- диклофенак, діаліпон;
- патогенетична, симптоматична терапія.

За період лікування стан хворого покращився, виписаний в задовільному стані.

Висновки

1. На основі наведених даних рекомендується призначення вітчизняного препарату вальтровіру при лікуванні уражень нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції. Схема лікування: 500 мг вальтровіру тричі на день протягом 14 днів, за необхідності курс продовжити до 28 днів і більше.

2. Лікування герпесвірусних уражень нервової системи при виявленні в лікворі ДНК вірусів або високих титрів IgG (більше 1:10) потрібно починати з ацикловіру або ганцикловіру залежно від вірусу родини герпесу внутрішньовенно крапельно в середньотерапевтичних дозах протягом 10-14 днів. Продовжувати лікування рекомендується також вітчизняним препаратом вальтровіром по 500 мг двічі на добу, 10-14 днів залежно від тяжкості захворювання.

Література

1. Деконенко Е.П. Вирус герпеса и поражение нервной системы / Е.П. Деконенко // Росс. мед. журн. – 2002. – № 4. – С. 46-49.
2. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections / [D. Donati, N. Akhyani, A. Fogdell-Hahn et al.] // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 1405-1411.
3. Gildea D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes / D. Gildea // Herpes. – 2004. – Vol. 11. N 2. – P. 89-94A.
4. Routes of human CMV transmission and infection at the uterine-placental interface / L. Pereira, E. Maidji, S. McDonagh, T. Tabata // In: Reddehase M.J. (ed.) Cytomegaloviruses: molecular biology and immunology. Chap. 3. – Caister Academic Press, Norfolk, 2006. – P. 29-48.
5. Изоляция из клинического материала штаммов вируса герпеса простого, обладающих резистентностью к ацикловиру / Н.Д. Львов, В.Л. Андропова, Н.А. Леонтьева, Г.А. Галегов // Вопр. вирусол. – 1999. – № 6. – С. 247-249.

6. Сухих Г.Т. Иммуитет и генитальный герпес / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, В.И. Кулаков. – Н.Новгород-М., 1997.

7. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older / [S.K. Tyring, K.R. Beutner, B.A. Tucker et al.] // Arch. Fam. Med. – 2000. – Vol. 9. – P. 863-869.

8. Вертегел А.А. Перспектива клинического использования бактериальных модулинов у детей: иммуномодулирующее действие пребиотика «Хилак Форте» / А.А. Вертегел, Л.С. Овчаренко // Соврем. педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 102-104.

9. Николаева С.В. Прегравідарна підготовка та ведення вагітності у пацієнок з невиношуванням вагітності на фоні герпесвірусної інфекції : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В.Николаева. – Одеса, 2007. – 20 с.

10. Wassilew S.W. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study / Wassilew S.W, Wutzler P. // Antiviral. Res. – 2003. – Vol. 59. – P. 49-56.

11. Pieterman Doom. Clinical features, pathogenesis and treatment of Gullian-Barre syndrom / Pieterman Doom, Ruts L., Jacobs Bart C. // Lancet Neurol. – 2008. – Vol. 7. – P. 939-950.

12. Ormond D. Valacyclovir. A Review of its long term utility in the management of genital herpes virus and cytomegalovirus infections / D. Ormond, J.S. Lesley, M.P. Carolina // Drugs. – 2000. – Vol. 59, N 4. – P. 839-863.

13. Valacyclovir compared with acyclovir for herpes zoster in immunocompetent adults / K.R. Beutner, D.J. Friedman, C. Forszpania et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1995. – Vol. 39. – P. 1546-1553.

14. Волошина Н.П. Оптимизация лечения хронических герпетических нейроинфекций с использованием препарата валавир / Н.П. Волошина, И.Л. Левченко // Сімейна медицина. – 2008. – № 4. – С. 37-40.

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF INJURIES OF THE NERVOUS SYSTEM CAUSED BY VIRUSES FAMILY OF HERPES

A.O. Rudenko, L.V. Muravska, T.H. Berestova, O.H. Andreyeva, P.A. Dyachenko, B.A. Parkhomets, Zh.P. Sydorova

SUMMARY. A survey undertaken 31 patients with herpes injuries of central nervous system treated as a specific antiviral therapy Valacyclovir (Valtrex and Valtrovir). It is shown that the appointment of valaciclovir reduces the duration of the manifestations of neurological deficit, promotes elimination of DNA of the herpes viruses and reduce the titer of IgG in the cerebrospinal fluid. Shown effective and safety of valtrovir.

Key words: herpesviral injury, nervous system, valtravir, valtrex, antiviral drugs.

Отримано 4.10.2011 р.