

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОЕ С ГЕРПЕС-ВИРУСОМ ЧЕЛОВЕКА ТРЕТЬЕГО ТИПА: АКЦЕНТЫ НА ПРОФИЛАКТИКУ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ И ИНСУЛЬТА

**О.В. Колоколов, А.Л. Бакулев, А.А. Шульдяков, Н.С. Макаров,
И.В. Ситкали, А.М. Колоколова, С.С. Кравченя**

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
Саратов, Российская Федерация

В обзоре представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике, лечении и профилактике боли при поражении нервной системы, ассоциированном с герпесвирусом человека третьего типа (ГВЧ-3). Рассмотрены критерии поэтапной диагностики и подходы к рациональной терапии при опоясывающем лишае и постгерпетической невралгии. Обсуждены условия, направленные на профилактику боли при поражении периферической нервной системы и предупреждение острого нарушения мозгового кровообращения при васкулопатии, ассоциированной с ГВЧ-3.

Ключевые слова: опоясывающий лишай, герпес, герпесвирус человека 3-го типа, постгерпетическая невралгия, нейропатическая боль, острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, цереброваскулярные заболевания, деменция, диагностика, лечение, управление болью, профилактика, вакцины, противовирусные средства, антиконвульсанты, антидепрессанты.

(Для цитирования: Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Шульдяков А.А., Макаров Н.С., Ситкали И.В., Колоколова А.М., Кравченя С.С. Поражение нервной системы, ассоциированное с герпесвирусом человека третьего типа: акценты на профилактику боли и инсульта. *Клиническая практика*. 2019; 10(2):74–84. doi: 10.17816/clinpract10274–84)

PAIN MANAGEMENT AND STROKE PREVENTION IN HHV-3-ASSOCIATED INFECTION

**O.V. Kolokolov, A.L. Bakulev, A.A. Shuldyakov, N.S. Makarov,
I.V. Sitkali, A.M. Kolokolova, S.S. Kravchenya**

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

The modern information on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and pain management in HHV-3-associated neuro-infection is presented. The criteria for the phased diagnostics and approaches to the rational therapy for shingles and postherpetic neuralgia are presented. The conditions aimed at the prevention of pain due to the damage to peripheral nervous system and stroke due to HHV-3-associated vasculopathy are discussed.

Keywords: herpes zoster, Human alphaherpesvirus 3, post-herpetic neuralgia, neuropathic pain, stroke, cerebrovascular diseases, dementia, diagnosis, treatment, pain management, prevention, vaccines, antiviral therapy, anticonvulsants, antidepressants.

(For citation: Kolokolov OV, Bakulev AL, Shuldyakov AA, Makarov NS, Sitkali IV, Kolokolova AM, Kravchenya SS. Pain Management and Stroke Prevention in HHV-3-Associated Infection. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(2):74–84. doi: 10.17816/clinpract10274–84)

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ

Эпидемиология

Заболеваемость опоясывающим лишаем (ОЛ; Herpes zoster, HZ) составляет в среднем $3,4 \times 10^{-3}$ в год, увеличиваясь до $11,8 \times 10^{-3}$ в год в старших возрастных группах. Среди основных факторов риска развития ОЛ — не только пожилой возраст, но и инфицирование вирусом иммунодефицита человека-1, прием иммунодепрессантов, гематологические, аутоиммунные и онкологические заболевания, состояния после трансплантации. Вероятность заболеть ОЛ выше у людей, подверженных депрессии и стрессам, переохлаждению и физической травме, а также при нарушении сна и потере веса. К факторам риска относят европеоидную расу, женский пол, сахарный диабет. Известно, что рецидивы ОЛ встречаются менее чем у 5% переболевших, но риск заболеть выше у тех лиц, родственники которых перенесли ОЛ в анамнезе.

Классификация:

виды, формы, клинические проявления

Различают несколько клинических форм ОЛ:

- 1) без высыпаний (zoster sine herpette);
- 2) везикулярный;
- 3) слизистых оболочек;
- 4) диссеминированный;
- 5) генерализованный;
- 6) синдром Ханта;
- 7) офтальмический;
- 8) атипичный (абортивный, буллезный, геморрагический, гангренозный, язвенно-некротический) [1–11].

Согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV), герпесвирус человека 3-го типа (ГВЧ-3; Human alphaherpesvirus 3, HHV-3) относится к семейству *Herpesviridae*. Манифестируя ветряной оспой, вызванная HHV-3 инфекция переходит в латентную фазу, локализуясь в ганглиях черепных нервов или задних корешков спинного мозга, и впоследствии рецидивирует в форме ОЛ [4–6, 8, 12]. Инфицирование сенсорных нервов происходит внеклеточным вирусом. Способность HHV-3 вызывать блокаду интерферона и снижать экспрессию рецепторов на иммунокомпетентных клетках влечет за собой низкую напряженность реакций клеточного иммунитета. Активация HHV-3 в форме ОЛ проявляет себя в основном высыпаниями и нарушением функции нервной системы. Отек, кровоизлияния

и лимфатическая инфильтрация могут быть выявлены на всем протяжении чувствительных нервов. Степень тяжести морфологических изменений обычно соотносится с выраженностью боли [1–9]. В патологический процесс наиболее часто вовлекаются структуры, иннервируемые тройничными и грудными спинальными нервами [13].

Около 70% пациентов в продромальном периоде жалуются на колющую, жгучую, пульсирующую или простреливающую, приступообразную или постоянную боль в той самой области, в которой позже появятся высыпания. Иные неприятные ощущения — парестезии и/или зуд. Продрома не превышает 7 сут, составляя в среднем 2–3 дня. Для ОЛ типична стадийность высыпаний: эфемерная эритема (сопровождается отеком) → папулы → везикулы → эрозии (через 3–5 дней) → корочки (исчезают к 3–4-й нед) → локальное изменение пигментации кожи. На слизистых оболочках образуются неглубокие эрозии, которые не сопровождаются болью и обычно остаются незамеченными. Выраженные недифференцированные проявления инфекции обнаруживаются не более чем в 20% случаев. Возможно увеличение числа лимфоцитов в цереброспинальной жидкости [14]. При ОЛ патологический процесс ограничен 1–2 соседними дерматомами, причем только на одной стороне тела.

В период высыпаний боль жгучая по характеру, сильная по интенсивности, а по распространению соответствует зонам иннервации определенных нервов. Боль может исчезнуть сама по себе через несколько дней; может нарастать ночью и (или) при влиянии наружных раздражителей. При геморрагической форме ОЛ патологический процесс распространяется на дерму, что впоследствии оставляет рубцы. Диссеминированную и некротическую формы ОЛ считают наиболее тяжелыми [5, 6, 8, 9].

При оценке неврологического статуса определяются нарушения чувствительности, совпадающие с зоной болевых ощущений и кожных высыпаний. Во время высыпаний выраженность боли и кожных проявлений могут не коррелировать. При вовлечении в патологический процесс гассерова узла боль мучительна, сопровождается другими сенсорными расстройствами. При глазной форме ОЛ развиваются иридоциклит, эписклерит, кератит, иногда — острый некроз сетчатой оболочки, неврит зрительного нерва с исходом в атрофию. Описаны герпетические невриты глазодвигательных нервов, клинически проявляющиеся диплопией, птозом и нарушением движений глазных яблок.

Доказано, что инфекция, вызываемая HHV-3 и вирусами простого герпеса (HHV-1 и HHV-2), является одной из причин периферического пареза мимической мускулатуры (паралич Белла), причем во многих случаях кожные высыпания остаются незаметными, однако этиология подтверждается путем определения ДНК и/или антител к этим вирусам. Как проявление HHV-3-ассоциированного поражения слухового нерва, известен синдром Ханта [15]. Кохлеарный неврит, ассоциированный с HHV-3, манифестирует шумом в ушах. Вестибулярные расстройства могут варьировать от незначительного головокружения до грубой вестибулярной атаксии. Поскольку высыпания в области слизистых оболочек безболезненные, ассоциированное с HHV-3 поражение IX черепного нерва можно выявить лишь при тщательном анализе жалоб (нарушена чувствительность в области языка, нёба, задней стенки глотки). HHV-3-ассоциированные радикулиты и невриты проявляют себя двигательными нарушениями. Высыпания на коже волосистой части головы и шеи указывают на вовлечение шейных спинномозговых узлов. Синдром Стейнброккера характеризуется наличием ганглионитов нижнешейной и верхнегрудной локализации [4]. Поражение ганглиев левосторонней грудной локализации симулирует клиническую картину ишемической болезни сердца, вовлечение ганглиев поясничной области — холецистит, панкреатит, аппендицит, почечную колику. Поражение сакральных ганглиев может привести к нарушению мочеиспускания по периферическому типу.

Осложнения, рецидивы

Наиболее тяжелыми осложнениями ОЛ являются герпетический энцефалит и миелит, которые при отсутствии лечения в 70% случаев летальны, а выжившие пациенты инвалидизируются [4, 14, 16]. Известны случаи развития ассоциированных с HHV-3 гепатита, панкреатита, гастрита [17].

Имеются данные о том, что в период 3–12 мес после перенесенного ОЛ пациенты в возрасте старше 50 лет подвержены более высокому риску острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или инфаркта миокарда, что связывают с HHV-3-ассоциированным васкулитом [18].

При комплексном анализе электронных баз данных (PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochran) до 2019 года найдены 15 исследований, в которых была изучена взаимосвязь между ОЛ и цереброваскулярными заболеваниями. Период наблюдения составил от 1 нед до 24 лет. Приведены 6 метаанализов, изучавших корреляцию между

ОЛ и риском цереброваскулярных заболеваний: подобные эпидемиологические исследования были проведены в Тайване, Корее, Иране, Великобритании, Германии, Дании, Швеции, США и доказали высокую частоту ОНМК и инфаркта миокарда у пациентов, недавно перенесших ОЛ. Протоколы исследований включали события «случай-контроль», ретроспективные когортные наблюдения, сопоставление факторов риска и анализ серии случаев с поправкой на возраст, пол и факторы риска болезней системы кровообращения (например, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, перемежающаяся хромота, стеноз сонных артерий и болезни клапанов сердца). Исследования, проведенные в Тайване, доказали, что после эпизода ОЛ риск болезней системы кровообращения увеличивается на 30%, а в течение 1 года после ОЛ — четырехкратно. В когортном исследовании, проведенном в Дании в 1995–2008 гг., у 4876 и 117 926 перенесших ОЛ пациентов развилось ОНМК. Максимальным риском ОНМК был в течение последующего после ОЛ года (коэффициент заболеваемости 2,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,83–2,82). Используя глобальную базу данных за 2002–2010 гг., оценили риск ОНМК у 106 601 пациента с одним эпизодом ОЛ по сравнению с группой контроля (213 202), не отличавшейся по возрасту, полу и общему соматическому состоянию. Самый высокий риск обнаружен среди пациентов в возрасте до 40 лет. В когорте шведского регистра отмечалось повышение риска ОНМК в 1,34 раза в течение 1 года после эпизодов ОЛ во всех возрастных группах. По данным базы Medicare, в период 2006–2011 гг. при исследовании пациентов старше 65 лет с диагнозом ОЛ обнаружено, что 42 954 человека перенесли ишемический инсульт. Три исследования с использованием корейской базы данных медицинского страхования выявили повышение на 35% риска ОНМК у пациентов, перенесших ОЛ. Исследователи в США сравнили 4862 человека старше 50 лет с группой контроля (19 433) и обнаружили, что наиболее высок риск ОНМК через 3 мес после ОЛ. Согласно результатам метаанализа, совокупный относительный риск составил 1,36 (95% ДИ 1,10–1,67). По данным баз Market Scan Commercial и Medicare за 2007–2014 гг., выявлено повышение риска транзиторной ишемической атаки в 1,5 раза (95% ДИ 1,13–2,15) и 1,3-кратное увеличение других сосудистых событий. Частота

цереброваскулярных заболеваний после перенесенного ОЛ составила от 9,56 до 17,98 на 1000 человеко-лет. Однако у 55% пациентов с ОЛ, получивших своевременное противовирусное лечение, риск развития ОНМК был более низким. В первую неделю после эпизода ОЛ частота ОНМК увеличивалась в 2,4 раза. На протяжении последующих 6 мес риск постепенно снижался. Риск цереброваскулярных заболеваний или инфаркта миокарда, вызванных ОЛ, носит непостоянный характер, имеет тенденцию снижаться со временем и возвращается к общему популяционному риску не ранее чем через 12 нед после ОЛ. Большинство проспективных когортных исследований выявили градиент риска ОНМК до 1 года.

Высокий риск цереброваскулярных заболеваний обусловлен васкулитом (васкулопатией), вызванным HHV-3. В ряде клинических исследований обнаружены положительные результаты на ДНК HHV-3 и антитела против HHV-3 при анализе цереброспинальной жидкости у пациентов с симптомами ОЛ и ОНМК. Васкулопатия, ассоциированная с HHV-3, приводит к патологическому ремоделированию сосудов, что клинически проявляется ишемическим или геморрагическим инсультом. Основными механизмами HHV-3-ассоциированной васкулопатии считают индукцию выработки протромботических аутоиммунных антител, таких как антитела к кардиолипину; аутоиммунную реакцию, вызванную циркулирующими иммунными комплексами; разрушение и гиперплазию интимы сосуда, уменьшение количества гладкомышечных клеток в медиальном слое сосудистой стенки. Вирусиндуцированное воспаление вызывает ремоделирование стенки сосуда, приводящее к чрезмерному утолщению интимы и воспалению мелких кровеносных сосудов (*vasa vasorum*). В начальной стадии васкулопатии у пациентов с ОНМК в артериальной адвентиции выявлены HHV-3 и нейтрофилы. Необходимо всегда исключать герпетическую васкулопатию у пациентов с ОЛ и клинической картиной ОНМК. Большинство таких васкулопатий возникают в течение 6 нед после эпизода ОЛ. Вирус может распространяться из гассерова узла по афферентным волокнам вокруг сонной артерии и ее ветвей. Известно несколько патогенетических причин ОНМК после эпизода ОЛ, расположенного за пределами головы и шеи: повышение симпатического тонуса, артериального давления и неблагоприятные эмоциональные реакции; измененный иммунологический статус,

вызванный реактивацией HHV-3 и последующей предрасположенностью к цереброваскулярным заболеваниям; системное воспаление, аутоиммунные реакции или гемодинамические изменения, приводящие к болезням системы кровообращения. Цереброваскулярные заболевания, развивающиеся в течение нескольких дней после эпизода ОЛ, могут быть обусловлены воспалительным ответом. Известно, что воспалительные цитокины (интерлейкин-6), концентрация которых значительно увеличивается при HHV-3-инфекции, индуцируют развитие артериального тромбоза. В ряде исследований доказано, что бессимптомная реактивация HHV-3 в черепных нервах также приводит к инфекции черепных артерий и ОНМК, в том числе при отсутствии характерной сыпи в некранияльных дерматомах. Это подтверждено на модели ветряной оспы у обезьян: выявлена бессимптомная реактивация вируса ветряной оспы из тройничных ганглиев с последующим развитием церебрального артериита. В исследовании с участием людей было показано, что у пациентов с сахарным диабетом без ОЛ в анамнезе также может быть обнаружен антиген HHV-3 в артериальной адвентициальной ткани [19].

Ряд инфекционных заболеваний ассоциирован с развитием когнитивных нарушений. В настоящее время взаимосвязь между ОЛ и деменцией недостаточно изучена. Проведено исследование, изучавшее взаимосвязь ОЛ, противовирусного лечения и деменции, с использованием базы данных исследований государственного медицинского страхования Тайваня (код ICD-9-CM: 053) в период 1997–2013 г. Каждый идентифицированный пациент наблюдался до развития деменции, изъятия из реестра или до конца 2013 г. Регрессионный анализ Кокса и модель конкурирующего риска использовали с учетом пола, возраста, места жительства, депрессии, аутоиммунного заболевания, ишемического инсульта, черепно-мозговой травмы, расстройства, связанного с употреблением алкоголя, и противовирусного лечения ОЛ для оценки риска возникновения деменции. Всего проанализировано 39 205 случаев ОЛ. Из 78 410 субъектов исследования и сравнения у 4204 была диагностирована деменция в среднем через 6,22 года. Была выявлена связь ОЛ с повышенным риском деменции (отношение рисков 1,11; 95% ДИ 1,04–1,17). Назначение противовирусной терапии снижало риск развития деменции после постановки диагноза ОЛ (0,55; 95% ДИ 0,40–0,77) [20].

Основным симптомом ОЛ является болевой синдром, обусловленный поражением периферической нервной системы, его интенсивность и продолжительность широко варьируют. У части пациентов боль, как и высыпания, непродолжительны, у других (10–20%) возникает постгерпетическая невралгия. Эта проблема, существенно ухудшающая качество жизни людей на протяжении многих месяцев и лет, имеет большую социальную значимость и затрагивает в основном лиц старшего возраста. Она вызывает длительную временную утрату трудоспособности и формирует бремя серьезных финансовых расходов.

Большинство специалистов рассматривают три фазы боли при ОЛ (острую, подострую, хроническую) [21]. В период продрома ОЛ боль острая. Пациенты описывают свои ощущения как пульсирующую, колющую, простреливающую, приступообразную или постоянную боль. Она сохраняется до 30 дней. Ей предшествуют жжение и зуд. Обычны (за исключением *zoster sine herpette*) кожные проявления, у некоторых развиваются системные воспалительные реакции. Выявление причины боли на этот момент вызывает серьезные диагностические затруднения. В зависимости от ее локализации, возможно, необходимо будет исключать ишемическую болезнь сердца, острую хирургическую патологию, вертеброгенное поражение корешков. Настоящая причина боли становится очевидна сразу после появления высыпаний, типичных для ОЛ. Считают, что сильная боль в период продрома коррелирует с сильной болью в периоде высыпаний и увеличивает риск развития постгерпетической невралгии. Интенсивность острой боли может зависеть от возраста. Особенностью острой ННВ-3-ассоциированной невралгии (ГН) является аллодиния, которая при возникновении в острой фазе ОЛ может являться предиктором развития постгерпетической невралгии.

Подострая фаза ГН развивается не у всех пациентов. Боль может появиться спустя 30 дней от продрома, по прошествии острой фазы ОЛ. Если назначенная терапия не купирует боль в период более 4 мес (120 дней), состояние расценивают как постгерпетическую невралгию. Факторы риска постгерпетической невралгии хорошо известны: женский пол, пожилой возраст, иммунодефицит. Из клинических проявлений: массивные кожные высыпания, локализация их в зоне, соответствующей иннервации тройничного нерва или спинномозговых нервов,

формирующих плечевое сплетение. Имеют значение длительный период продрома и наличие сильной боли в остром периоде ОЛ.

Постгерпетическую невралгию отличают три типа боли:

- постоянная непровоцируемая боль (пульсирующая, жгучая, зудящая, по описанию других пациентов — тупая, давящая);
- спонтанная, но периодическая боль (стреляющая, колющая, по описанию пациентов, напоминает удар электрическим током);
- провоцируемая надеванием или другим легким прикосновением.

Аллодиния возникает у многих (до 90%) больных. Возможны комбинации вышеперечисленных типов. Согласно классическим описаниям, постгерпетическая невралгия развивается спустя не менее 120 дней с момента дебюта ОЛ. Однако мнения разных экспертов в отношении сроков диагностики постгерпетической невралгии различаются. Предлагаемые разными авторами сроки диагностики постгерпетической невралгии варьируют от 1 мес до полугода [16, 22, 23]. Боль снижает качество жизни, вызывает инсомнию, утрату аппетита. Развивающиеся вследствие постгерпетической невралгии тревога и депрессия вызывают социальную изоляцию пациентов. Представляя собой классическую нейропатическую боль, постгерпетическая невралгия принципиально отличается от боли при острой ГН, когда последняя имеет все же смешанный (воспалительный, а не только нейропатический) характер. Для своевременной диагностики постгерпетической невралгии используется высокоспецифичный краткий опросник ZBPI (*Zoster Brief Pain Inventory*), позволяющий оценить интенсивность боли и дискомфорта, возникающих именно вследствие ОЛ [24].

Все фазы заболевания имеют свои нюансы в лечении, которые обусловлены патогенезом болевого синдрома и доказаны результатами рандомизированных клинических исследований.

Диагностика

Диагностика ОЛ, так же как и постгерпетической невралгии, не вызывает никаких затруднений в типичных случаях. Она основана на клинических данных. Для предотвращения диагностических ошибок необходимо обращать внимание на основные симптомы и признаки заболевания в процессе пошаговой диагностики постгерпетической

невралгии [1–9]. При сборе анамнеза (шаг 1) важно определить локализацию, оценить характер и интенсивность боли. При объективном осмотре (шаг 2) необходимо обратить внимание на состояние кожи и нервной системы. В сложных случаях следует использовать лабораторные тесты (шаг 3) (табл. 1) [22].

Диагностика и лечение ОЛ представляет собой актуальную и одновременно сложную междисциплинарную задачу [25]. В ее решении должны принимать участие врачи многих специальностей (не только неврологи, дерматологи, инфекционисты, но и офтальмологи, ЛОР-врачи, кардиологи, хирурги, урологи и др.).

Таблица 1

Диагностика постгерпетической невралгии

Шаг	Признаки
1. Анамнез	Опрос: точно определить локализацию боли
	Характер боли: непостоянная, односторонней локализации, зудящая, жгучая, простреливающая, колющая или пульсирующая
	Варианты боли: периодическая и хроническая
	Интенсивность боли: ограничивает нормальную повседневную деятельность
	Время возникновения боли: после эпизода ОЛ (соответствует диагнозу ПГН)
2. Осмотр	Кожные изменения свидетельствуют о перенесенном ОЛ
	Повышенная или пониженная болевая чувствительность в пораженной области
	Аллодиния в пораженной области
	Повышенное потоотделение и другие вегетативные расстройства в пораженной области
3. Лабораторные данные	Как правило, не требуются для подтверждения диагноза ПГН
	Для дифференциальной диагностики простого герпеса и опоясывающего лишая — вирусологические исследования или иммунофлуоресцентный анализ
	Для диагностики субклинической инфекции (zoster sine herpete) — выявление антител (иммуноглобулинов классов М и G) к HHV-3
	Для подтверждения инфекции, вызванной HHV-3, — гистологические исследования, окрашивание иммунопереоксидазой, окрашивание по Tzanck; молекулярно-генетические исследования, позволяющие выявлять ДНК возбудителя

Примечание. Цитируется по Nalamachu S., Morley-Forster P. Diagnosing and managing post-herpetic neuralgia. *Drugs Aging*. 2012; 29: 863–869 [22]. ОЛ — опоясывающий лишай, ПГН — постгерпетическая невралгия.

Лечение и профилактика

В настоящее время перспективным направлением является вакцинопрофилактика ОЛ и постгерпетической невралгии. Первой вакциной против HHV-3, разработанной в 1974 г., стал препарат Варивакс (Varivax), включенный в график иммунизации детей в США, но эффект вакцинации оказался неоднозначным. Среди вакцин против ОЛ, одобренных к применению у взрослых, — препарат Зоставакс (Zostavax), содержащий живой аттенуированный HHV-3 (штамм OKA/Merck119400 БОЕ 2). Проведенные в США исследования доказали эффективность и экономическую целесообразность

вакцинации (уменьшение заболеваемости ОЛ на 51%, снижение заболеваемости постгерпетической невралгией на 61%), особенно среди женщин старше 60 лет. Тем не менее ряд специалистов считает, что иммунитет, создаваемый вакциной, недолговечен, и через 3 года состояние иммунной системы возвращается к исходному уровню. Не рекомендовано использование живой вакцины у лиц с иммунодефицитом [22, 26–28].

Для этиотропной терапии используют синтетические ациклические нуклеозиды: три из них применяют в России (ацикловир, валцикловир, фамцикловир) (табл. 2) [29, 30].

Таблица 2

**Лекарственные средства,
используемые при терапии опоясывающего лишая и постгерпетической невралгии**

Лекарственное средство	При ОЛ	При ПГН	Дозировка
Противовирусные ЛС			
Асусловир (ацикловир) (для перорального приема)	+	–	По 800 мг 5 раз в день на протяжении 7–10 дней
Famciclovir (фамцикловир) (для перорального приема)	+	–	По 500 мг каждые 8 ч (3 раза в день) на протяжении 7 дней
Valacyclovir (валацикловир) (для перорального приема)	+	–	По 1000 мг каждые 8 ч (3 раза в день) на протяжении 7 дней
Brivudine* (для перорального приема)	+	–	По 125 мг однократно в день на протяжении 7 дней
Асусловир (ацикловир) (для в/в применения)	+	–	По 10–15 мг/кг каждые 8 ч (3 раза в день) до клинического улучшения, затем пероральный прием (общий курс до 10–14 дней)
Foscarnet* (для в/в применения)	+	–	По 40 мг/кг каждые 8 ч (3 раза в день) на протяжении 7–10 дней
Cidofovir* (для в/в применения; назначают при неэффективности препарата Foscarnet)	+	–	По 5 мг/кг каждую неделю на протяжении 2 нед, затем при необходимости терапию продолжают
Противовоспалительные ЛС			
Prednisone (преднизолон) (для перорального приема)	+	–	По 60 мг однократно в день на протяжении 7 дней, затем по 30 мг/сут еще 7 дней, затем по 15 мг/сут. еще 7 дней
Methylprednisone (Метилпреднизолон) (для в/в применения)	–	±	Целесообразность назначения обсуждается
ЛС, обладающие анальгетическим эффектом			
Acetaminophen (парацетамол)	+	–	Эффективен при умеренной боли, целесообразность назначения обсуждается
НПВП	+	–	Эффективны при умеренной боли, целесообразность назначения обсуждается
Oxycodone (оксикодон)**	Препарат 1-й линии	Препарат 3-й линии	По 5 мг каждые 4 ч (при необходимости — при очень сильной боли), тщательно титровать (при необходимости увеличивать на 5 мг 4 раза в день каждые 2 дня под контролем уровня боли), при уменьшении интенсивности боли — переход на терапию другими препаратами
Tramadol (трамадол)	±	Препарат 3-й линии	По 50 мг 1 раз/сут ежедневно, при необходимости увеличивать на 50–100 мг/сут каждые 2 дня; максимальная доза 400 мг/сут (в возрасте старше 75 лет — 300 мг/сут)
Gabapentin (габапентин)	Препарат 2-й линии	Препарат 2-й линии	По 300 мг перед сном или по 100–300 мг 3 раза в день, при необходимости увеличивать на 100–300 мг 3 раза в день каждые 2 дня; максимальная доза 3600 мг/сут

Таблица 2 (продолжение)

Pregabalin (прегабалин)	Препарат 2-й линии	Препарат 2-й линии	По 75 мг перед сном или по 75 мг 2 раза в день, при необходимости увеличивать на 75 мг 2 раза в день каждые 3 дня; максимальная доза 600 мг/сут
Nortriptyline (нортриптилин)**	Препарат 3-й линии	Препарат 2-й линии	По 10–25 мг перед сном, при необходимости увеличивать на 10–25 мг/сут каждые 3–7 дней; максимальная доза 150 мг/сут
Venlafaxine (венлафаксин)	±	±	По 37,5 мг ежедневно, при необходимости титровать, увеличивая на 75 мг/нед каждые 4–6 нед; максимальная доза 225 мг/сут
Duloxetine (дулоксетин)	±	±	По 20 мг перед сном, при необходимости увеличивать на 20 мг/сут каждые 5 дней; максимальная доза 60 мг/сут
Местные ЛС, обладающие анальгетическим эффектом			
Lidocaine (лидокаин) 5% (пластырь)	±	Препарат 1-й линии	Пластырь необходимо прикрепить к болезненному участку кожи; одновременно можно использовать до 3 пластырей, длительность использования — 12 ч с интервалом 12 ч
Capsaicin (капсаицин) 0,075% (крем)	–	±	Применять 4 раза в день
Capsaicin (капсаицин) 8% (пластырь)	–	±	Длительность аппликации — 30–90 мин

Примечание. Цитируется по John A.R., Canaday D.H. Herpes zoster in the older adult. Infect Dis Clin North Am. 2017; 31(4): 811–826 [2]. Определение линии терапии тем или иным препаратом остается предметом дискуссий [31, 32].* — препарат не применяется в РФ, ** — препарат не применяется в РФ для лечения боли при ОЛ и ПГН, *** — препарат не применяется в РФ; аналогом, применяемым в РФ, является amitriptyline. ЛС — лекарственное средство, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОЛ — опоясывающий лишай, ПГН — постгерпетическая невралгия.

Имеются отличия в назначении лекарственных средств (ЛС) патогенетической и симптоматической направленности в различные фазы ОЛ. В период продрома и в острую фазу назначают противовоспалительную терапию, приемлемы противоотечные и десенсибилизирующие ЛС. При появлении болевого синдрома, особенно при постгерпетической невралгии, целесообразен подбор средств для купирования нейропатической боли [1–9].

Согласно рекомендациям Специальной группы по изучению нейропатической боли (Special Interest Group on Neuropathic Pain, NeuPSIG), опубликованном в 2017 г., в качестве ЛС первой линии рекомендуют использовать антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, венлафаксин, дулоксетин) и антиконвульсанты (прегабалин, габапентин). Применение трициклических антидепрессантов у пожилых людей может сопровождаться нежелательными явлениями, в т.ч. падениями. Данные по эффективности лечения постгерпетической невралгии габапентином или прегабалином аналогичны опубликованным ранее рекомендациям по использованию трициклических антидепрессантов. Исследования по эффективности

дулоксетина и венлафаксина при постгерпетической невралгии неоднозначны [31–33].

Пластыри с 5% лидокаином и 8% капсаицином, равно как и трамадол, ранее были рекомендованы NeuPSIG в качестве терапии второй линии. Низкий профиль побочных эффектов местных средств, обладающих анальгетическим эффектом, позволяет использовать их и в качестве терапии первой линии, особенно у пожилых пациентов.

Изменились рекомендации NeuPSIG относительно использования опиоидов: они рекомендованы в качестве третьей линии лечения [1]. Это обусловлено рисками долгосрочного использования, возможностью злоупотребления опиоидами, а также переоценкой их эффективности [34]. Тем не менее опиоиды продолжают использоваться для купирования сильной боли [2]. В качестве терапии третьей линии рекомендован ботулинический токсин А (BTX-A). Заслуживают внимания проекты по созданию пролонгированной формы габапентина. Изучают возможности применения других антиконвульсантов (окскарбазепина и др.), а также каннабиноидов [3].

У лиц пожилого возраста при наличии коморбидных состояний и/или иммунодефицита выбор ЛС ограничен из-за противопоказаний. Однако даже если перечисленные выше ЛС могут быть применены, удовлетворительное (в 2 и более раз по сравнению с исходным уровнем) снижение боли достигается не более чем у половины больных постгерпетической невралгией [35].

Комбинированная терапия нередко оказывается более эффективной, особенно когда обезболивающий эффект применяемого в качестве монотерапии ЛС недостижим, в том числе вследствие развития нежелательных явлений [36]. Например, рациональным считают местное применение лидокаина в дополнение к прегабалину [3].

ОЛ и его осложнения представляют собой серьезную проблему здравоохранения, в том числе ввиду финансовых затрат. Перекрестное обсервационное исследование, проведенное в Ирландии с целью изучения частоты диагностики, методов лечения ОЛ и его стоимости, показало следующие результаты: фамцикловир (37%) и валацикловир (36%) были наиболее часто назначаемыми противовирусными средствами. Легкие опиоиды (32%) были наиболее распространенными анальгетиками первой линии, прегабалин (37%) — наиболее часто назначаемым анальгетиком второго ряда. Средние прямые затраты на лечение составляли 195 (от 153 до 236) евро. На основании национальных данных, предполагаемые ежегодные прямые затраты на лечение в первичном звене здравоохранения составляют 2 278 196 евро, что представляет собой значительное и затратное бремя для ресурсов первичной медицинской помощи в любой стране [37].

В настоящее время имеется ряд рекомендаций по «управлению болью» при конкретных нозологиях. Обязательным считают сочетание фармакотерапии с немедикаментозными способами лечения, обеспечение психологической поддержки с учетом особенностей болевого синдрома, личностных особенностей пациента, ответа на лечение [25, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для профилактики и эффективного лечения поражения нервной системы, ассоциированного с ННВ-3, необходимы:

- 1) ранняя (в первые 1–3 дня) клиническая диагностика опоясывающего лишая дерматовенерологом или другим врачом первого контакта;
- 2) раннее (оптимально в течение первых 1–3 дней) назначение этиотропной (противовирусной) терапии с использованием ЛС в строгом соответствии с инструкцией к применению;

- 3) раннее (уже в продромальную и острую фазы ОЛ) назначение патогенетического (противовоспалительного, противоотечного и десенсибилизирующего) лечения;

- 4) ранняя (оптимально в течение первых 1–3 дней) оценка неврологического статуса и интенсивности боли (с использованием визуальной аналоговой или других шкал) неврологом;

- 5) незамедлительное купирование острой (воспалительной) боли (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты или наркотические анальгетики в зависимости от интенсивности боли и эффективности ЛС);

- 6) раннее (в первые 3–7 дней) купирование невропатической боли путем назначения одного либо комбинированного приема нижеперечисленных ЛС: габапентин, прегабалин, трициклические антидепрессанты, дулоксетин, венлафаксин;

- 7) длительное (не менее 3 мес) применение ЛС для купирования невропатической боли;

- 8) мониторинг неврологического статуса, интенсивности боли (с использованием визуальной аналоговой или других шкал) и нежелательных явлений, возможных при назначении ЛС;

- (9) местное применения лидокаина в комплексной терапии боли при условии разрешения кожных проявлений;

- (10) немедикаментозная терапия и психологическая поддержка;

- (11) вакцинопрофилактика (в РФ в настоящее время не проводится).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44(1):1–26. doi: 10.1086/510206.
2. John AR, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):811–826. doi: 10.1016/j.idc.2017.07.016.
3. Schutzer-Weissmann J, Farquhar-Smith P. Post-herpetic neuralgia — a review of current management and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(16):1739–1750. doi: 10.1080/14656566.2017.1392508.
4. *Дерматовенерология. Национальное руководство*. / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова,

О.Л. Иванова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1024 с. [*Dermatovenereology. National leadership*. Ed by YuK Skripkin, YuS Butov, OL Ivanov. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 1024 p. (In Russ).]

5. *Опоясывающий герпес*. / Под ред. А.А. Кубановой. — М.: ДЭКС-ПреСС, 2010. — 24 с. [*Herpes zoster*. Ed by AA Kubanova. Moscow: DEKS-PreSS; 2010. 24 p. (In Russ).]

6. *Опоясывающий лишай [herpes zoster] у взрослых*. Клинические рекомендации (Утв. Решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г.). — Национальное научное общество инфекционистов, 2014. 95 с. [*Herpes zoster in adults. Clinical recommendations* (Utv. Resheniem Plenuma pravleniya Natsional'nogo nauchnogo obshchestva infektsionistov 30 oktyabrya 2014 g.). Natsional'noe nauchnoe obshchestvo infektsionistov; 2014. 95 p. (In Russ).] Доступно по: http://npoi.ru/uploads/files/protokoly/Herp_zoster.pdf. Ссылка активна на 19.01.2019.

7. Таха Т.В. Опоясывающий герпес: клиника, диагностика, принципы терапии // *РМЖ*. — 2012. — Т.20. — №34. — С. 1644–1648. [Taha TV. Herpes zoster: clinic, diagnosis, principles of therapy. *Russkij meditsinskij zhurnal*. 2012;20(34):1644–1648. (In Russ).]

8. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных опоясывающим герпесом* [интернет]. — М., 2015. [*Federal clinical guidelines for managing patients with herpes zoster* [Internet]. Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/. Ссылка активна на 19.01.2019.

9. *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология* [интернет]. — М., 2016. С. 305–314. [*Federal clinical guidelines. Dermatovenereology* [Internet]. Moscow; 2016. Pp. 305–314. (In Russ).] Доступно по: http://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf. Ссылка активна на 19.01.2019.

10. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:447–454. doi: 10.2147/JMDH.S106340.

11. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013;81(10):928–930. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a3516e.

12. Львов Н.Д. Герпесвирусы человека — системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология // *РМЖ*. — 2012. — Т.20. — №22. — С. 1133–1138. [Lvov ND. Human herpesviruses — systemic, integrative, lymphoproliferative immuno-oncopathology. *Russkij meditsinskij zhurnal*. 2012;20(22):1133–1138. (In Russ).]

13. Цукер М.Б. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами группы герпеса // *Клиническая медицина*. — 1976. — Т.54. — №9. — С. 90–97.

[Zucker MB. Defeats of the nervous system caused by viruses of the herpes group. *Klinicheskaia meditsina*. 1976;54(9):90–97. (In Russ).]

14. Haug A, Mahalingam R, Cohrs RJ, et al. Recurrent polymorphonuclear pleocytosis with increased red blood cells caused by varicella zoster virus infection of the central nervous system: case report and review of the literature. *J Neurol Sci*. 2010;292(1–2):85–88. doi: 10.1016/j.jns.2010.01.019.

15. Lee DH, Yoon TM, Lee JK, et al. Herpes zoster laryngitis accompanied by Ramsay Hunt syndrome. *J Craniofac Surg*. 2013;24(5):e496–498. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182a12f95.

16. McElveen WA. *Postherpetic neuralgia*. 2016. [updated 2018 Mar 06] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1143066-overview>.

17. Wang Z, Ye J, Han YH. Acute pancreatitis associated with herpes zoster: case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):18053–18056. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.18053.

18. Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*. 2015;71(3):281–293. doi: 10.1016/j.jinf.2015.06.004.

19. Wu PH, Chuang YS, Lin YT. Does Herpes Zoster increase the risk of stroke and myocardial infarction? A comprehensive review. *J Clin Med*. 2019;8(4). pii: E547. doi: 10.3390/jcm8040547.

20. Chen VC, Wu SI, Huang KY, et al. Herpes Zoster and dementia: a nationwide population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1). pii: 16m11312. doi: 10.4088/JCP.16m11312.

21. Loncar Z, Mestrovic AH, Bilić M, et al. Quality of pain in herpes zoster patients. *Coll Antropol*. 2013;37(2):527–530.

22. Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing post-herpetic neuralgia. *Drugs Aging*. 2012;29(11):863–869. doi: 10.1007/s40266-012-0014-3.

23. Tontodonati M, Ursini T, Polilli E, et al Post-herpetic neuralgia. *Int J Gen Med*. 2012;5:861–871. doi: 10.2147/IJGM.S10371.

24. Coplan PM, Schmader K, Nikas A. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain*. 2004;5(6):344–356. doi: 10.1016/j.jpain.2004.06.001.

25. Werner RN, Nikkels AF, Marinovic B, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the management of herpes zoster — guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):20–29. doi: 10.1111/jdv.13957.

26. Wang L, Zhu L, Zhu H. Efficacy of varicella (VZV) vaccination: an update for the clinician. *Ther Adv Vaccines*. 2016;4(1–2):20–31. doi: 10.1177/2051013616655980.
27. Arnold N, Messaoudi I. Herpes zoster and the search for an effective vaccine. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):82–92. doi: 10.1111/cei.12809.
28. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001420. doi: 10.1371/journal.pmed.1001420.
29. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing post-herpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD006866. doi: 10.1002/14651858.CD006866.pub3.
30. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, et al. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin*. 2008;26(3):675–697, viii. doi: 10.1016/j.ncl.2008.03.011.
31. IASP. *Treating herpes zoster and post-herpetic neuralgia*. The International Association for the Study of Pain, 2015. Available from: <https://www.iasp-pain.org>.
32. Werner RN, Nikkels AF, Marinovic B, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the management of herpes zoster — guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):20–29. doi: 10.1111/jdv.13957.
33. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
34. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD010692. doi: 10.1002/14651858.CD010692.pub3.
35. Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1526–1533. doi: 10.1056/NEJMcp1403062.
36. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD008943. doi: 10.1002/14651858.CD008943.pub2.
37. Crosbie B, Lucey S, Tilson L, et al. Acute herpes zoster and post herpetic neuralgia in primary care: a study of diagnosis, treatment and cost. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(4):627–631. doi: 10.1007/s10096-017-3153-y.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Колоколов Олег Владимирович

д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой неврологии им. К.Н. Третьякова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»;

адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112,

тел: +7 (8452) 66-97-47, **e-mail:** kolokolov@inbox.ru

Бакулев Андрей Леонидович

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»

Шульдяков Андрей Анатольевич

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»

Макаров Николай Сергеевич

канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии им. К.Н. Третьякова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»

Ситкали Инна Вадимовна

ассистент кафедры неврологии им. К.Н. Третьякова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»

Колоколова Анжелика Михайловна

канд. мед. наук, ассистент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»

Кравченя Сергей Сергеевич

канд. мед. наук, зав. отделением клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»