

Кириченко Светлана Александровна

**Участие серотониновой системы в патогенезе острого
герпетического ганглионеврита и профилактике
постгерпетической невралгии**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Профессор кафедры неврологии
им. В.П.Первушина ГБОУ ВПО ПГМУ
им. академика Е.А.Вагнера Минздрава
России, доктор медицинских наук Каракулова Юлия Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, заведующий
кафедрой неврологии ФПК и ППС им.
К.Н. Третьякова ГБОУ ВПО "Саратовский
Государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского", г. Саратов

Колоколов Олег Владимирович

Профессор кафедры неврологии с курсом
нейрохирургии и медицинской генетики
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
д.м.н., г.Уфа

Ахмадеева Лейла Ринатовна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург)

Защита состоится «___» _____ 2015 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации» по адресу: 614990, г.Пермь, ул.Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации» (г.Пермь, ул.Петропавловская, 26) и на сайте www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Опоясывающий герпес (ОГ) характеризуется односторонними герпетическими высыпаниями на коже и выраженным у большинства пациентов нейропатическим болевым синдромом в зоне высыпаний в остром периоде (Кускова Т.К. с соавт., 2004, Семенова Т.Б., 1995, Хахалин Л.Н., 1997, Hope-Simpson R.E., 1965). Кроме того, самым частым осложнением ОГ является постгерпетическая невралгия (ПГН), которая возникает у 25 – 40% больных старше 60 лет и значительно снижает качество жизни пациентов (Вейн А.М. с соавт., 1999, Колоколов О.В. с соавт., 2013, Яхно Н.Н. с соавт., 2008, Arvin A. et al., 2005, Bowsher D., 1997, Katz J. et al., 2004). Актуальным является изучение качества жизни, эмоционального статуса пациентов с нейропатическим болевым синдромом в остром периоде опоясывающего герпеса и с постгерпетической невралгией. Появление нейропатической боли обусловлено нарушением взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов ЦНС. Серотонину придается существенное значение как в центральной регуляции болевой чувствительности, так и в нервной регуляции функции иммунной системы за счет вовлечения серотонинергических рафогипоталамической и рафостриарной систем (Вейн А.М. с соавт., 1999, Вейн А.М. с соавт., 2002, Метелица Т.В., 1989), однако при острых герпетических ганглионевритах и постгерпетической невралгии его роль до сих пор не изучена.

С современных позиций целевое назначение амантадина сульфата (ПК-Мерц) наряду с классическими противогерпетическими препаратами заключается в купировании острых симптомов заболевания и в возможности контроля над частотой возникновения постгерпетической невралгии (Деконенко Е.П., 2006). Детерминировать его влияние на нейропатическую боль посредством изучения гуморального звена серотониновой системы является одной из задач нашего исследования.

Цель исследования - определить прогностические критерии риска развития постгерпетической невралгии на основании мониторинга

показателей болевого и эмоционального статуса, качества жизни, количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови больных с острым герпетическим ганглионевритом до и после лечения.

Задачи исследования:

1. Исследовать характер боли, качество жизни и эмоциональный статус больных с острым герпетическим ганглионевритом и в анамнезе при развитии постгерпетической невралгии.

2. Изучить количественное содержание нейромедиатора серотонин в сыворотке крови и тромбоцитах пациентов с острым герпетическим ганглионевритом и при постгерпетической невралгии.

3. Провести корреляционный анализ и установить взаимосвязи между количественным содержанием серотонина сыворотки и тромбоцитов крови с показателями алгического, эмоционального статуса и качества жизни пациентов.

4. Оценить влияние препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц) на болевой синдром, эмоционально-аффективную сферу, качество жизни, концентрацию серотонина крови больных с нейропатической болью при остром герпетическом ганглионеврите.

5. Разработать прогностические клинико-лабораторные критерии риска развития постгерпетической невралгии в острый период опоясывающего герпеса.

Научная новизна исследования. Впервые проведено изучение количественного содержания серотонина сыворотки и тромбоцитов крови в сопоставлении с интенсивностью нейропатической боли, степенью астении, тревоги и депрессии, качеством жизни в динамике у пациентов с острым герпетическим ганглионевритом до и после лечения, и в анамнезе через 3 месяца при развитии постгерпетической невралгии. Установлено, что в остром периоде герпетического ганглионеврита интенсивность нейропатического болевого синдрома имеет прямую корреляционную зависимость от возраста пациентов, степени депрессии и тревоги, реактивной тревожности и дефицита серотонина тромбоцитов крови. Впервые выявлено, что у пациентов с постгерпетической невралгией достоверно выше степень депрессии и личностной

тревожности, что ассоциируется с длительностью болевого синдрома и низким уровнем серотонина сыворотки крови в конце периода лечения в остром периоде и в катамнезе через 3 месяца (приоритетная справка на патент «Способ прогнозирования развития постгерпетической невралгии в остром периоде опоясывающего герпеса», рег. № 2014141829 от 16.10.2014 г.). Впервые проведено сравнительное рандомизированное открытое исследование, доказывающее клиническую эффективность и серотонинпротективное действие препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц) у больных в остром периоде опоясывающего герпеса в фокусе уменьшения нейропатической боли, уровня тревоги и депрессии, улучшения качества жизни пациентов, повышения количественного содержания серотонина тромбоцитов крови. На основании клинико-статистического анализа определены прогностические клинико-лабораторные критерии риска развития постгерпетической невралгии в острый период опоясывающего герпеса.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования позволяют уточнить патогенетические серотонинергические механизмы формирования нейропатического болевого синдрома в остром периоде опоясывающего герпеса, предотвратить хронизацию боли и снизить риск развития постгерпетической невралгии. На основании результатов сравнительного анализа показана эффективность применения препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц) у пациентов в остром периоде опоясывающего герпеса для уменьшения степени болевого синдрома, тревоги и депрессии, улучшению качества жизни пациентов и предупреждения развития постгерпетической невралгии. Определены прогностические критерии риска развития постгерпетической невралгии в остром периоде опоясывающего герпеса: возраст старше 60 лет, высокая интенсивность боли, степени депрессии и тревоги, низкий уровень серотонина тромбоцитов до лечения, уменьшение серотонина сыворотки в динамике заболевания после противовирусной терапии, не включение в комплекс лечения амантадина сульфата (ПК Мерц).

Положения, выносимые на защиту

1. Для острого герпетического ганглионеврита характерно формирование интенсивного нейропатического болевого синдрома дерматомной локализации, ассоциирующееся с показателями депрессии и тревоги, общей, физической, психической астенией, снижением качества жизни и дефицитом количественного содержания серотонина тромбоцитов крови.

2. Применение препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц) наряду с противовирусной терапией ацикловиром у больных в остром периоде опоясывающего герпеса предупреждает истощение серотонина сыворотки крови к концу периода лечения и в катамнезе, способствует уменьшению нейропатической боли, снижению уровня тревоги и депрессии, улучшению качества жизни пациентов и повышению количественного содержания серотонина тромбоцитов.

3. Риск развития постгерпетической невралгии в остром периоде опоясывающего герпеса выше у пациентов старше 60 лет с высокоинтенсивными нейропатическими болями, повышенным уровнем депрессии и тревоги и низким количественным содержанием серотонина тромбоцитов до лечения, уменьшением сывороточного серотонина в динамике заболевания после противовирусной терапии, при неприменении амантадина сульфата (ПК Мерц).

Личный вклад диссертанта в исследование. Выбор методов исследования, планирование и проведение клинических и инструментальных методов исследования, выполнение расчетов, обработка и обсуждение полученных результатов, оформление диссертации и автореферата выполнены автором самостоятельно. Лично автором проведено клинико-неврологическое обследование, анкетирование по шкалам базе ГБУЗ ПК ПККИБ г. Перми в период с 2010 по 2012гг. У всех пациентов проводился автором забор венозной крови для исследования серотонина. Систематический и статистический анализ всей полученной информации проведен самостоятельно. Исследование концентрации серотонина сыворотки и тромбоцитов периферической крови проводилось самостоятельно на базе клинико-диагностической лаборатории «МедЛабЭкспресс» под руководством и контролем заведующей О.Ю. Ненашевой.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на сессиях молодых ученых ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2012, 2013, 2014 гг.), республиканской научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры неврологии лечебного факультета имени профессора В.П.Первушина «Избранные проблемы клинической неврологии» (Пермь, 2011), конференции аспирантов и соискателей на иностранных языках «Иностранные языки в научной деятельности врача» (Пермь, 2013), XIX Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль: междисциплинарная проблема» (Екатеринбург, 2013), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «I Конгресс неврологов Урала» (Екатеринбург, 2014), 5-м Международном междисциплинарном конгрессе «Управляй болью» (Москва, 2014), расширенном заседании кафедр неврологии им. проф.В.П.Первушина, неврологии с курсом нейрореабилитологии ДПО ГБОУ ВПО «ПГМУ им.академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2015).

Внедрение практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр СПИД и ИЗ». Полученные в диссертационной работе результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях для студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов кафедры неврологии имени профессора В.П. Первушина (заведующий – доктор медицинских наук, профессор Ю.И. Кравцов) ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, кафедры доказательной медицины ИПО ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России (заведующий - доктор медицинских наук, профессор М.А. Шерман).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 167 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография содержит 77 работ отечественных и 152 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 36 таблицами, 47 рисунками, 5 клиническими примерами.

Исследование выполнялось на базе ГБУЗ ПК «ПККИБ», ГБУЗ ПК «ПККБ» и на кафедре неврологии имени профессора В.П. Первушина. Диссертация входит в план НИР ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» (регистрационный №0120.0800816).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика собственных наблюдений и методы обследования пациентов

В работе изложены результаты обследования 59 пациентов с острым герпетическим ганглионевритом 20 практически здоровых лиц, аналогичных по полу и возрасту (группа контроля).

Критериями включения являлись: женщины и мужчины, которые предъявляли жалобы на боли и основные клинические симптомы, типичные для острого периода опоясывающего герпеса (диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины), информированное согласие пациента на участие в исследовании. Среди обследованных было 20 (33,9%) мужчин и 39 (66,1%) женщин в возрасте 19-83 лет (средний возраст 58 [51;72] лет). Преобладали больные старше 60 лет (62,7%), что совпадает с данными литературы о том, что с возрастом риск развития опоясывающего герпеса возрастает.

Среди обследованных пациентов 19 человек (32,2%) были лица трудоспособного и социально активного возраста, из них 13 (22%) женщин до 55 лет и 6 (10,2%) мужчин в возрасте до 60 лет. В 82% случаев заболеванию предшествовали провоцирующие факторы: переохлаждение у 52,5%,

перенесенные ОРВИ у 20,3%, психоэмоциональная нагрузка у 8,5%, без предшествующих факторов 18,6%.

При опросе у 54 пациентов (91,5%) первыми клиническими проявлениями герпетической инфекции были: лихорадка с ознобом, слабость, головная боль и жгучие боли по ходу ветвей пораженного нерва в месте будущих высыпаний, чаще всего продолжительностью 3-5 дней. В большинстве случаев к концу 3 суток возникали герпетические высыпания в зоне боли. Однако в 8% случаев отмечались герпетические высыпания одновременно с лихорадкой, симптомами интоксикации, болями по ходу пораженного нерва. В остром периоде ОГ у 57 (96,6%) больных выявлен нейропатический характер боли. Боль сопровождалась парестезиями у 45 (76,2%) пациентов.

У 29 пациентов (49,2 %) боль и высыпания локализовались в грудном отделе, у 13 (22%) – в области лица, у 10 (16,9%) - в области шеи и у 7 (11,9%) – в поясничном отделе (Рис. 1)

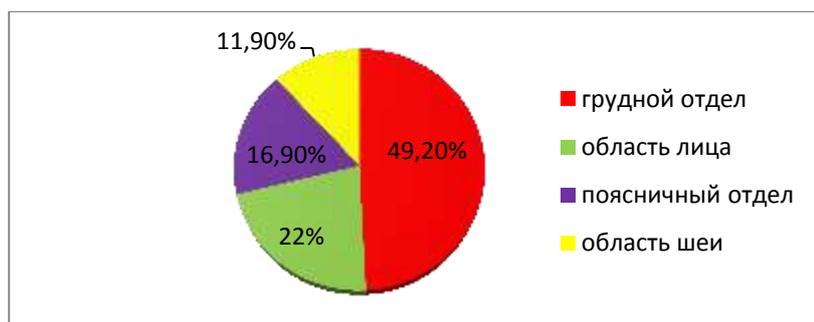


Рис. 1. Распределение пациентов по локализации ОГ.

Длительность заболевания на момент осмотра составила $5,57 \pm 3,09$ дней.

Среди обследованных пациентов проводилось простое, открытое, сравнительное, рандомизированное исследование эффективности применения препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц). Рандомизацией методом конвертов проведено разделение пациентов на 2 группы по 28 человек в основной группе и 31 человек в группе сравнения. Пациенты не были информированы о принадлежности к группе, но были информированы о дизайне и задачах исследования. Вне зависимости от группы всем больным в условиях стационара проводилась комплексная терапия, включающая противовирусные препараты: ацикловир 400

мг 5 раз в сутки, антиконвульсанты и местную обработку зоны поражения средствами с подсушивающим, дезинфицирующим действием. В терапию основной группы наблюдения (28 пациентов) дополнительно был включен препарат ПК-Мерц(Амантадина сульфат) в дозе 400 мг внутривенно капельно 1-2 раза в сутки в среднем в течение 3 - 5 дней, с дальнейшим переходом на таблетированный препарат в дозе 100 – 200 мг два раза в день в день в течение всего срока пребывания в стационаре. Группы были сопоставимы по исследуемым параметрам. Дизайн исследования предполагал изучение показателей в 3 этапа: до проведения терапии, через 10 дней и 3 месяца при формировании ПГН.

Методы обследования больных. Всем больным проводилось общесоматическое и неврологическое обследование. Для оценки интенсивности болевого синдрома использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ), для выявления нейропатического характера боли применялись опросники PainDetect и DN4. Психометрическое тестирование включало в себя госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), шкалу депрессии Бека (BDI) и тест Спилбергера-Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности. Астенические расстройства оценивались при помощи субъективной шкалы оценки астении MFI-20. Для оценки качества жизни мы использовали опросник The MOS 36-item Short-Form Health Survey (MOS SF-36). Для определения количественного содержания серотонина (нг/мл) в сыворотке и тромбоцитах периферической крови использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Серотонин ELISA.

Полученные данные обработаны при помощи статистического анализа, который проводился на IBMPC с помощью интегрированного пакета для статистического анализа «Statistica. 6.0», с использованием описательной статистики. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me[Q_1; Q_2]$. Достоверность различий (p) независимых переменных оценивалась по статистическому критерию Mann-Whitney (p^{M-W}) для непараметрических данных. Для попарного сравнения в группе до и после

лечения использовали критерий Вилкоксона (p^w). Для проведения корреляционного анализа был использован критерий Спирмана(R). При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты исследования и их обсуждение

В остром периоде ОГ у поступивших в стационар больных имелась свежая или угасающая герпетическая сыпь (1 – 8 день болезни). Ведущими жалобами являлись боль и парестезии. Зона распространения боли соответствовала расположению корешков пораженного ганглия, чаще всего она носила интенсивный приступообразный жгучий характер. Болевой синдром усиливался в ночное время и под действием различных раздражителей (холодовых, тактильных, барометрических, кинестетических). Все без исключения пациенты (100%) испытывали в местах высыпаний болевые ощущения, 45 (76,2%) человек - парестезии. Показатели выраженности боли у пациентов с ОГ в остром периоде до лечения по ВАШ составили 8 [7;9] баллов, что отражает достаточно высокую интенсивность боли. По опроснику DN4 невропатический характер боли на момент обследования наблюдался у всех больных (100% случаев), средний балл был 7 [6;8]. Показатели выраженности боли по опроснику PainDetect составили 21 [18;24] балл, что говорит о наличии невропатического болевого компонента в большинстве случаев. При анализе результатов по опроснику PainDetect получено, что у 40 пациентов (67,8%) в остром периоде ОГ боль носила невропатический характер (более 19 баллов).

При оценке болевого статуса в зависимости от возраста (*табл.1*) лица старше 60 лет имели достоверно ($p=0,026$) более высокие показатели выраженности боли по опроснику PainDetect (22 [19;24]) по сравнению с пациентами моложе 60 лет (18 [16;22]). По опроснику DN4 так же выявлены достоверно значимая ($p=0,033$) разница, в группе пациентов старше 60 лет они были выше (7 [6;8] против 6 [5;7]). По шкале ВАШ достоверных различий в двух сравниваемых группах выявлено не было, в обеих группах боль была интенсивной.

Таблица 1. Зависимость болевого статуса в зависимости от возраста в остром периоде ОГ до лечения

Шкалы	Возраст пациентов до 60 лет (n=22) Me [Q ₁ ; Q ₂]	Достоверность, p ^{M-W}	Возраст пациентов после 60 лет (n=37) Me [Q ₁ ; Q ₂]
ВАШ	8[6;9]	0,252	8[7;9]
опросник DN4	6[5;7]	0,033	7 [6;8]
опросник PainDetect	18[16;22]	0,026	22[19;24]

При проведении корреляционного анализа нами определена прямая корреляционная зависимость выраженности болевого синдрома по опросникам DN4 (R=0,341, p=0,008) и PainDetect (R=0,306, p=0,018) от возраста.

Средние значения показателей реактивной (58 [46;65]) и личностной тревоги (45 [36;50]) по опроснику Спилбергера-Ханина выявили высокий уровень РТ и умеренную степень ЛТ, что достоверно (p=0,000)превышало данные показатели в группе здоровых (32[31;34]и 37[33;40]соответственно).Среднее значение депрессии по шкале Бека у пациентов в остром периоде ОГ (рис.2) составило 18 [14;22], что соответствует умеренной степени депрессии, что достоверно (p=0,000)превышало аналогичный показатель в группе контроля (4[3;6]балла).Средние значения показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале(HADS)(рис.2)выявили субклинически выраженную тревогу 11[7;13] и депрессию 9[6;13], что достоверно (p=0,000)превышало данные показатели в группе здоровых (4[3;7]и 3[2;4]соответственно).

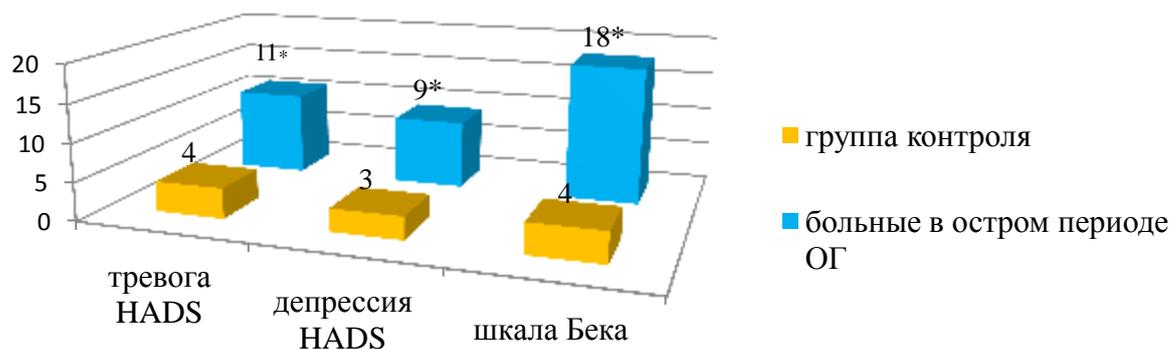


Рис.2. Показатели тревоги и депрессии по Госпитальной шкале (HADS) депрессии, по шкале Бека у больных в остром периоде ОГ до лечения в сравнении с группой контроля (* - $p < 0,001$).

Степень изменения астении по опроснику MFI-20 (рис.3) имеет статистически более значимые различия по всем подшкалам в сравнении с группой здоровых ($p=0,000$)

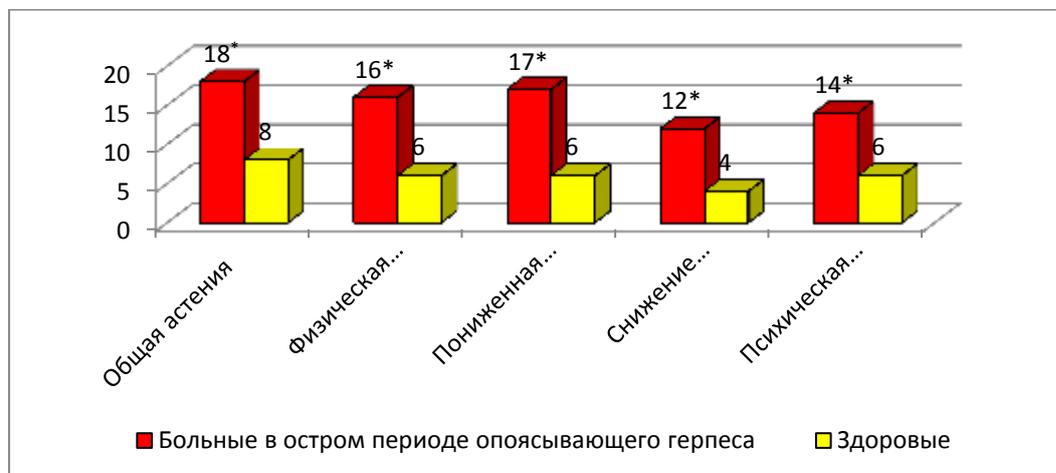


Рис.3. Ранжирование астении по подшкалам у больных в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения и лиц контрольной группы (*- $p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа нами выявлена прямая зависимость тревоги и депрессии по Госпитальной шкале (HADS), депрессии по шкале Бека, РТ и ЛТ по опроснику Спилбергера-Ханина и астении по опроснику MFI-20 от возраста пациентов (табл.3)

Таблица 2. Корреляционный анализ по Гоститальной шкале (HADS), депрессии по шкале Бека, РТ и ЛТ по опроснику Спилбергера-Ханина и астении по опроснику MFI-20 с возрастом.

Показатели	Возраст	
	R	P
Тревога (HADS)	0,542	0,000
Депрессия (HADS)	0,697	0,000
Шкала Бека	0,625	0,000
Опросник Спилбергера – Ханина (реактивная тревога)	0,328	0,011
Опросник Спилбергера – Ханина (личностная тревога)	0,425	0,000
Общая астения (MFI-20)	0,406	0,001
Физическая астения (MFI-20)	0,563	0,000
Психическая астения (MFI-20)	0,561	0,000
Пониженная активность (MFI-20)	0,467	0,000
Снижение мотивации (MFI-20)	0,393	0,002

Таким образом, можно сделать следующий вывод: чем больше возраст пациентов, страдающих опоясывающим герпесом, тем выше показатели тревоги, депрессии и астении.

Качество жизни у пациентов с болевым синдромом при опоясывающем герпесе в остром периоде по всем его составляющим оказалось существенно

ниже, чем в группе здоровых. Достоверность различий между параметрами шкал опросника качества жизни у пациентов с ОГ и здоровых лиц продемонстрирована в табл.3. Более значимые различия ($p=0,000$) выявлены по данным физического функционирования (PF), интенсивности боли (P), жизненной активности (VT) и общего состояния здоровья (GH).

Таблица 3. Составляющие качества жизни (MOSSF-36) у пациентов в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения

Шкалы	Пациенты в остром периоде ОГ Me [Q ₁ ; Q ₂] (n=59)	Достоверность, p^{M-W}	Здоровые лица группы контроля Me [Q ₁ ; Q ₂] (n=20)
Физическое функционирование (PF)	45 [30;75]	0,000	80 [67;92]
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	25 [0;50]	0,002	62 [25;100]
Интенсивность боли (BP)	20[20;30]	0,000	70 [60;80]
Общее состояние здоровья (GH)	60[55;65]	0,000	62[61;73]
Жизненная активность (VT)	35[25;55]	0,000	60[50;65]
Социальное функционирование (SF)	50[50;62]	0,001	68[50;75]
Эмоциональное функционирование (RE)	33 [0;66]	0,001	66[33;100]
Психическое здоровье (MH)	48 [40;52]	0,009	60[44;66]
Физический компонент здоровья	41 [38;45]	0,009	46[42;48]
Психический компонент здоровья	36 [31;40]	0,000	51[49;53]

При исследовании количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах периферической крови у больных в остром периоде ОГ до

лечения получены следующие результаты: уровень серотонина сыворотки крови составил 288 [192;423] нг/мл, достоверных различий ($p=0,128$) с контрольной группой выявлено не было (249 [199;291] нг/мл). Уровень серотонина тромбоцитов крови у пациентов в остром периоде ОГ достоверно ($p=0,006$) снизился до 146 [27;435] нг/мл (в контрольной группе данный показатель составил 542 [447;602] нг/мл), что обусловлено выбросом серотонина из тромбоцитарного депо в кровь при интенсивном нейропатическом болевом синдроме.

Сравнительный анализ количественного содержания серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах в остром периоде ОГ до лечения с группой здоровых лиц (рис.4).

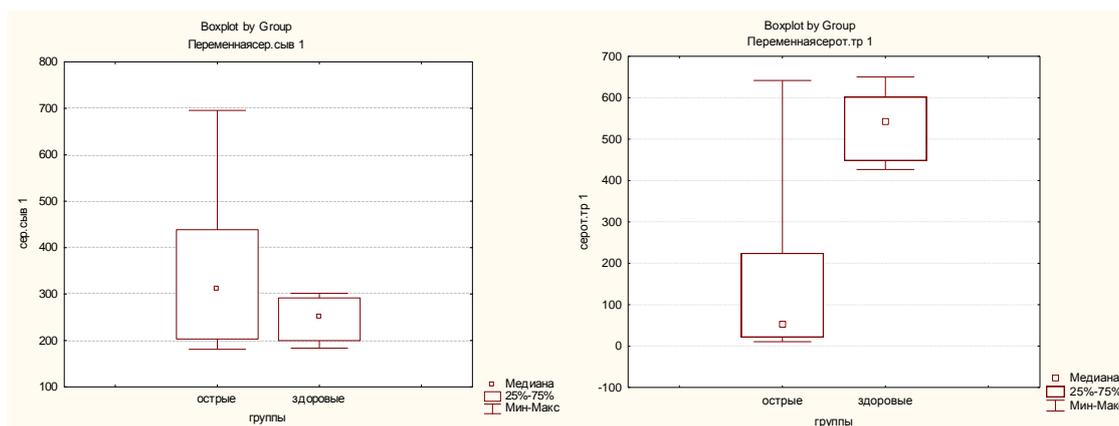


Рис.4. Количественного содержания серотонина сыворотки и тромбоцитов крови в остром периоде ОГ до лечения с группой здоровых лиц.

При проведении корреляционного анализа изученных показателей получены данные, что содержание серотонина в тромбоцитах крови обратно коррелирует с показателем интенсивности боли по ВАШ. Таким образом, серотонин тромбоцитов периферической крови может выступать маркером интенсивности болевого синдрома.

Комплексное клинико-лабораторное обследование 59 пациентов в условиях стационара в соответствие с дизайном работы проводилось дважды: в 1-2 день после поступления в стационар и после курса терапии на 11-12-й день. До лечения

сравниваемые группы были аналогичны по всем изучаемым показателям. Показатели болевого, психовегетативного статуса, качества жизни и серотонина сыворотки и тромбоцитов крови сравниваемых групп до лечения не имели статистических различий.

После проведения терапии у пациентов острым периоде опоясывающего герпеса, не получавших ПК-Мерц (амантадина сульфат), жаловались на боль в течение почти всего периода пребывания в стационаре, а у больных, которые получали препарат, боль сохранялась в течение 5 [4;6]дня. После курса противовирусной терапии оценка болевого статуса показала позитивные изменения в виде снижения показателей боли в обеих группах, однако у пациентов группы сравнения показатели боли были статистически значимо выше по ВАШ, DN 4, PainDetect соответственно 3[2;7], 3 [2;6], 14 [4;22] баллов против 1 [0;2], 1 [0;2], 4 [0;6]баллов у лиц основной группы ($p < 0,01$).

При анализе показателей тревоги и депрессии по шкале HADS после лечения выявлены статистически значимые ($p < 0,001$) различия в группах: 5[4;9]и 6[4;7]баллов в основной группе против 12[6;15]и 9[6;14]баллов в группе сравнения (рис.5).

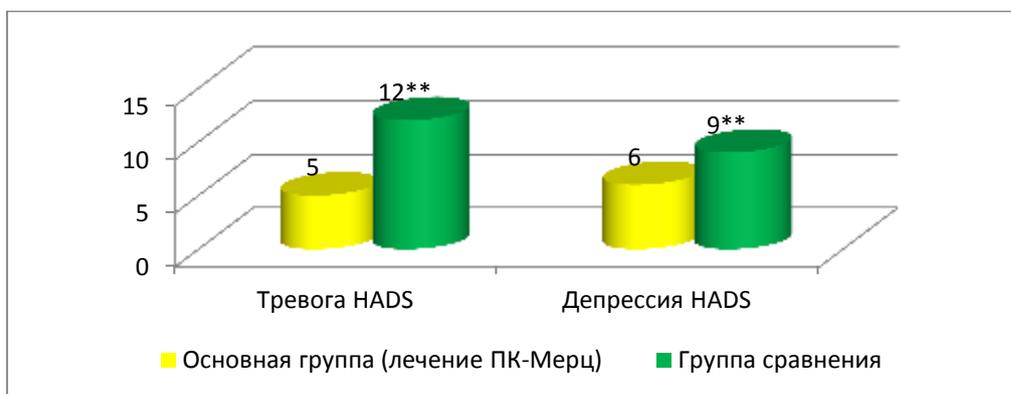


Рис.5. Сравнительная характеристика групп по показателям тревоги и депрессии по шкале HADS после лечения (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$).

По показателям шкалы Бека (рис.6) уровень депрессии достоверно ($p = 0,001$) снизился к концу курса лечения только в основной группе с 18 [13;21] до 9 [8;14] баллов. В группе сравнения уровень депрессии после лечения

практически не изменился - 16 [14;27] баллов до лечения и 19 [9;31] баллов после лечения, ($p=0,79$).

При оценке эмоционально-личностных характеристик по тесту Спилбергера-Ханина (рис. 6) в процессе лечения отмечено снижение реактивной тревожности больных в обеих группах. Максимальное снижение уровня реактивной тревожности отмечено в основной группе – до 40 [34;45]баллов ($p^{M-W}<0,005$ между основной группой и группой сравнения). Личностная тревожность после лечения значимо ($p=0,001$) снизилась с 45 [36;49] до 41 [35;44] баллов только в основной группе, в группе сравнения показатели практически не изменились (до лечения 44 [36;52]балла и 45 [34;56] баллов после лечения). Таким образом, по тесту Спилбергера–Ханина наибольший эффект мы видим после лечения у больных основной группы (лечение ПК-Мерц) по показателям реактивной и личностной тревожности.



Рис. 6. Сравнительная характеристика групп по показателям депрессии по шкале Бека, реактивной и личностной тревожности после лечения (* - $p< 0,05$, ** - $p< 0,001$).

По данным опросника MFI-20 показатели астении после лечения существенно снизились в обеих группах. Наилучшие показатели астении отмечены в основной группе, по всем подшкалам признаки астении отсутствовали. В группе сравнения так же отмечалось улучшение показателей астении, но по всем подшкалам, кроме снижения мотивации показатели были больше 12 баллов (наличие астении). Средний балл общей астении в основной

группе снизился до 11 [8;12]баллов, в группе сравнения до 14 [12;20]баллов ($p^{M-W} < 0,004$ между основной группой и группой сравнения).

При оценке качества жизни у больных основной группы через 3 месяца от начала лечения, более значимо ($p^{M-W} = 0,001$) относительно группы сравнения улучшился количественный показатель психического здоровья (MH) до 60 [52;68]%. Также в основной группе значимо ($p^{M-W} < 0,05$) относительно группы сравнения улучшились количественные показатели качества жизни (MOS-SF-36): физическое функционирование (PF) до 75 [65;85]%, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) до 70 [50;90]%, интенсивность боли (BP) до 70 [50;70]%, жизненная активность (VT) до 67 [55;75]%, социальное функционирование (SF) до 62 [50;75]%, общее здоровье (GH) до 65 [60;67]% и эмоционального функционирования (RE) до 66 [66;91]% (табл.4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика групп по составляющим качества жизни больных в остром периоде опоясывающего герпеса после лечения по опроснику MOS-SF-36

Шкалы	Основная группа (n=28) Me [Q ₁ ; Q ₂]	Значимость различий между группами p^{M-W}	Группа сравнения (n=31) Me [Q ₁ ; Q ₂]
Физическое функционирование (PF)	75 [65;85]	0,03	45 [30;85]
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	70 [50;90]	0,005	25 [00;70]
Интенсивность боли (BP)	70 [50;70]	0,006	30 [10;60]
Общее состояние здоровья (GH)	65 [60;67]	0,01	60 [55;65]
Жизненная активность (VT)	67 [55;75]	0,01	55 [25;65]
Социальное функционирование (SF)	62 [50;75]	0,008	50 [50;62]
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	66 [66;91]	0,004	33 [0;66]
Психическое здоровье (MH)	60 [52;68]	0,001	45 [28;56]

Данные лабораторного исследования количественного содержания серотонина сыворотки периферической крови и тромбоцитов до и после лечения (рис.7) у пациентов в остром периоде после опоясывающего герпеса дали сопоставимые статистически результаты (по критерию Манна-Уитни) у больных всех групп. Уровень серотонина в сыворотке периферической крови у больных основной группы не изменился и составил 203 [171;214]нг/мл, а в группе сравнения значительно снизился до – 94 [79;96]нг/мл ($p=0,001$). Концентрация серотонина в тромбоцитах после лечения не имела статистически значимых различий (в основной группе 372 [107;460]нг/мл и в группе сравнения 331 [224;609]нг/мл, $p=0,64$).

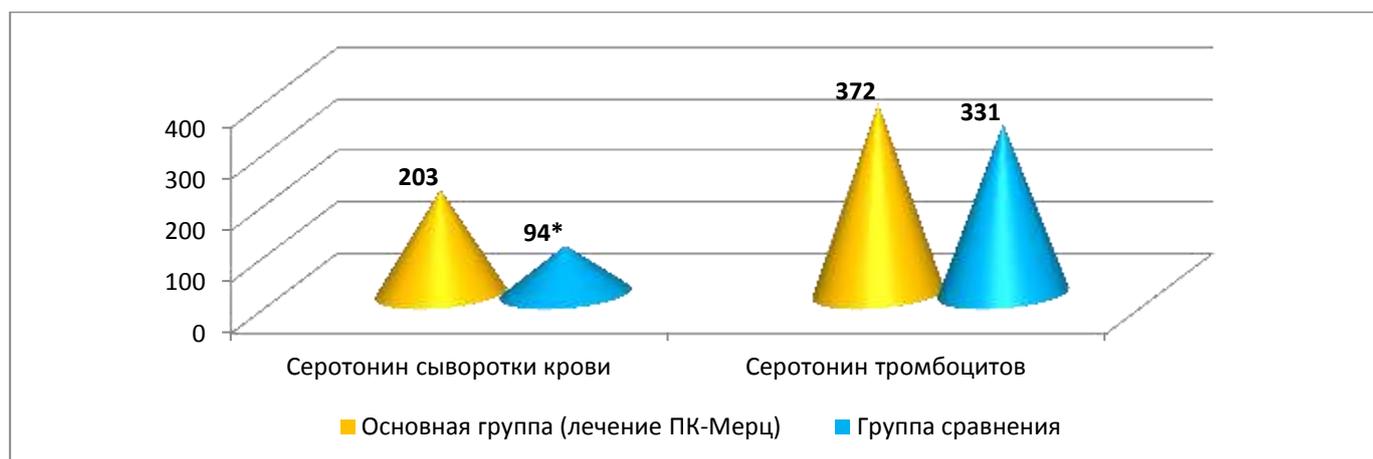


Рис. 7. Сравнительная характеристика количественного содержания серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах пациентов групп после лечения (*- достоверность результатов $p<0,05$, ** - $p<0,001$).

Мы изучили катамнез у всех пациентов через 3 месяца, в результате - у 20 (33,9%) пациентов из 59 развилась постгерпетическая невралгия, из них у 16 (51,6%) пациентов из 31 человек, не получавших амантадина сульфат (ПК-Мерц), и у 4 (14,2%) пациентов из 28 человек, получавших дополнительно к лечению ПК-Мерц (индекс Фишера, $p=0,0265$). При анализе полученных данных установлено, что риск развития ПГН гораздо выше у пациентов, у которых в остром периоде опоясывающего герпеса возраст превышал 60 лет, при тестировании показатели

боли, депрессии и тревоги были высокими, показатели качества жизни низкие, а уровень серотонина в тромбоцитах был значимо снижен.

В группе больных при ПГН через 3 месяца уровень серотонина в сыворотке периферической крови достоверно ($p=0,0003$) снизился до 80 [67;175]нг/мл в сравнении с острым периодом ОГ (267 [192;423]нг/мл), что связано с длительным нейропатическим болевым синдромом, а уровень серотонина в тромбоцитах через 3 месяца у больных при ПГН достоверно ($p=0,013$) увеличился до 322 [185;800]нг/мл в сравнении с острым периодом инфекции (139 [27;228]нг/мл).

Настоящее исследование показывает участие гуморального периферического звена серотонинергической системы в патогенезе нейропатической боли при остром ганглионеврите и постгерпетической невралгии, которое не остается безучастным и активно включается в процессы ноци- и антиноцицепции. Полученные результаты способствуют уточнению патогенетических механизмов формирования нейропатической боли в остром периоде опоясывающего герпеса и предупреждению риска развития постгерпетической невралгии на фоне проведения активной противовирусной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Для острого герпетического ганглионеврита характерно формирование интенсивного нейропатического болевого синдрома дерматомной локализации, коррелирующее с возрастом пациентов, показателями депрессии и тревоги, реактивной тревожности, общей, физической, психической астении, снижением качества жизни и дефицитом тромбоцитарного серотонина крови.
2. Мониторинг показателей в остром периоде и при развитии постгерпетической невралгии продемонстрировали статистически одинаково высокую интенсивность боли и ее нейропатической составляющей, повышенные показатели астении и низкий процент качества жизни по всем субшкалам. Достоверно выше у пациентов с постгерпетической невралгией были степень депрессии и личностной тревожности, что ассоциируется с длительностью

болевого синдрома и низким уровнем серотонина сыворотки крови в конце периода лечения и в катамнезе через 3 месяца.

3. Применение препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц) наряду с противовирусной терапией ацикловиром у больных в остром периоде опоясывающего герпеса способствует уменьшению нейропатической боли, снижению уровня тревоги и депрессии, улучшению качества жизни пациентов, повышению количественного содержания серотонина тромбоцитов и предупреждает развитие постгерпетической невралгии, не позволяя истощать серотонин сыворотки крови.

4. Риск развития постгерпетической невралгии в остром периоде опоясывающего герпеса выше у пациентов старше 60 лет с высокоинтенсивными нейропатическими болями, повышенным уровнем депрессии и тревоги и низким количественным содержанием серотонина тромбоцитов до лечения, уменьшением сывороточного серотонина в динамике заболевания после противовирусной терапии без применения амантадина сульфата (ПК Мерц).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка болевого, эмоционального статуса, качества жизни и количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови в остром периоде опоясывающего герпеса позволяет прогнозировать развитие постгерпетической невралгии.

2. Применение препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц) в дозе 400 мг внутривенно капельно 1-2 раза в сутки в среднем в течение 3 - 5 дней, с дальнейшим переходом на таблетированную форму в дозе 100 – 200 мг два раза в день в течение всего срока пребывания в стационаре у больных в остром периоде опоясывающего герпеса способствует уменьшению нейропатической боли, снижению уровня тревоги и депрессии, улучшению качества жизни пациентов, поддерживает количественное содержание серотонина крови и предупреждает развитие постгерпетической невралгии.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кириченко С.А. Феноменология болевого синдрома в остром периоде герпетического ганглионеврита / С.А. Кириченко, Ю.В. Каракулова // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. - №1. – С.31-34 (из перечня ВАК).

2. Кириченко С.А. Истощение серотониновой системы крови у пациентов с постгерпетической невралгией / Ю.В. Каракулова, С.А. Кириченко // Российский журнал боли. – 2013. - №1 (38). – С.52-53 (из перечня ВАК).

3. Кириченко С.А. Влияние препарата ПК-Мерц на нейропатическую боль и гуморальный серотонин в остром периоде опоясывающего герпеса / С.А. Кириченко, Ю.В. Каракулова // Уральский медицинский журнал. – 2014. - №1. – С.29-31(из перечня ВАК).

4. Кириченко С.А. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов/ А.А. Шутов, Ю.В. Каракулова, Е.А. Батуева, Л.И. Борисова, С.А. Кириченко, Н.В. Новикова, Т.В. Завалина, М.С. Казакова, Е.А. Третьякова// Пермский медицинский журнал. – 2011. – том 28. – С.5-10(из перечня ВАК).

5. Кириченко С.А. Применение препарата ПК-Мерц в остром периоде опоясывающего герпеса для профилактики постгерпетической невралгии / Ю.В. Каракулова, С.А. Кириченко // Доктор-Ру. – 2014. - №6 (94). – С.46-48 (из перечня ВАК).

6. Кириченко С.А. Качество жизни больных с нейропатическим болевым синдромом после опоясывающего герпеса / Ю.В. Каракулова, С.А. Кириченко // Электронный журнал «МедиАль». – 2013. - №2 (7). – С.16-18.

7. Кириченко С.А. Психоэмоциональный статус и концентрация серотонина в тромбоцитах и сыворотке крови больных с постгерпетической невралгией в остром периоде опоясывающего герпеса / С.А. Кириченко, Ю.В. Каракулова// Избранные проблемы клинической неврологии: сборник научных трудов

республиканской научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры неврологии лечебного факультета имени профессора В.П. Первушина. – Пермь, 2011. – С.82-83.

8. Кириченко С.А. Патогенетические механизмы формирования хронических болевых синдромов/ Ю.В.Каракулова, Е.А.Батуева, Н.Б.Кайгородова, С.А.Кириченко, Н.В. Новикова// Сборник тезисов съезда терапевтов Приволжского федерального округа России, 2011. –С.51.

9. Кириченко С.А. Патогенетические механизмы формирования хронической нейропатической боли / Ю.В. Каракулова, Е.А. Батуева, С.А. Кириченко //Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2012. - Том 2. - № 9. - С. 620-621.

10. Кириченко С.А. Гендерные особенности психоэмоционального статуса и гуморального серотонина больных постгерпетической невралгией в остром периоде опоясывающего герпеса / С.А. Кириченко, Е.А. Шиляева// Молодые ученые – здравоохранения Урала: материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых 2012 года – Пермь, 2012. – С. 60-63.

11. Кириченко С.А. Качество жизни больных с нейропатическим болевым синдромом в остром периоде опоясывающего герпеса и при постгерпетической невралгии / С.А. Кириченко, Е.А. Макарова // Научная сессия Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера, посвященная 90-летию со дня рождения профессора Я.С. Циммермана: сборник научных трудов молодых ученых. – 2013. – С.46-48.

12. Кириченко С.А. Количественное содержание серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах у больных при постгерпетической невралгии / С.А. Кириченко // Научная сессия Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера. Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале. Т.І. Научные работы молодых ученых. Сборник статей – Пермь.- 2014. – С.29-30.

13. Кириченко С.А. Эффективность препарата ПК-Мерц в целях профилактики постгерпетической невралгии/ С.А. Кириченко, Ю.В.Каракулова//Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «I Конгресс неврологов Урала». – Екатеринбург. -2014. –с. 43-45.