

УДК 616-085+611.831:616.98.578.825+615.03 "312"

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

## СУЧАСНА НЕЙРОПРОТЕКТИВНА ТЕРАПІЯ ГЕРПЕСВІРУСНИХ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

*ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України"*

**Обстежено 44 хворих з герпесвірусними ураженнями нервової системи, яким було проведено в комплексну терапію із застосуванням нейропротективних препаратів. Відмічалось зменшення або зникнення моторних, сенситивних та когнітивних розладів. Показано, що цитіколін (цераксон) є ефективним засобом при герпесвірусних ураженнях центральної нервової системи.**

**Ключові слова:** нейропротективна терапія, цитіколін, герпесвірусні ураження, нервова система.

Герпесвірусні інфекції (ГВІ) мають значне поширення, а захворюваність на них — щорічну тенденцію до росту в багатьох країнах світу. Близько 90% дорослого населення інфіковано і має антитіла до кількох типів герпесвірусів. Досить тяжкий перебіг мають ураження центральної нервової системи герпесвірусної етіології.

Герпесвірусні ураження нервової системи привертають особливу увагу в зв'язку з глибокими порушеннями мозку у вигляді некрозу, периваскулярних інфільтратів або демієлінізації. Це підтверджується даними магнітно-резонансної томографії мозку та патоморфологічними і гістологічними дослідженнями [4]. Висока летальність та інвалідизація перехворівших потребують пошуку препаратів, що діяли б на ключові ланцюги нейродегенерації.

Таким препаратом є нейропротектор — цитіколін (цераксон), що належить до групи нуклеотидів, є незамінним попередником фосфатидилхоліну (лецитину), основного структурного компоненту всіх клітинних мембран, в тому числі нейрональних [2]. Цитіколін є природною сполукою, що синтезується в організмі та стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращенню функції мембран, в тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану, препарат має протинабрякові властивості і зменшує набряк мозку. Цитіколін ослаблює вираженість симптомів, пов'язаних з

церебральною дисфункцією, поліпшує стан при когнітивних, сенситивних і моторних розладах, покращує такі симптоми, як погіршення пам'яті, емоційна лабільність, труднощі при виконанні повсякденних дій і самообслуговування.

В огляді Saver J.L. [12], наводяться дані про нейропротекторні властивості цитіколіну при гострих і підгострих інсультах, а також при вікових когнітивних порушеннях, травмах голови, хворобі Паркінсона, глаукомі. Цитіколін широко використовується в неврології, особливо при лікуванні ішемічного інсульту [1, 6–10]. Як ефективний нейропротектор він використовується в лікуванні та реабілітації дітей першого року життя з органічними ураженнями нервової системи [2], та при гнійних менінгітах у дітей [3]. Призначається цитіколін (цераксон) внутрішньовенно крапельно, внутрішньом'язово та перорально. Фармакокінетичними особливостями ентерального цитіколіну є його розчинність та висока біодоступність (99%), що порівнюється з парентеральною формою [2, 5, 11].

В доступній літературі ми не знайшли відомостей про застосування цитіколіну при герпесвірусних ураженнях нервової системи.

**Мета роботи** — оцінка ефективності в комплексному лікуванні хворих з герпесвірусними ураженнями нервової системи.

### Матеріали і методи

Нами обстежено 44 хворих з герпесвірусним ураженням нервової системи, яким в комплексну терапію було включено цитіколін (цераксон) (Nuscoted). Залежно від ураження структур нервової системи сформульовані діагнози: арахноенцефаліт (22), розсіяний енцефаломієліт (10), арахноїдит (9), енцефаліт (2), мієлополірадикулоневрит (1).

Підтвердження етіології захворювання проводили за допомогою методу ПЛР з метою виявлення ДНК герпесвірусів у лікворі, сироватці крові та сніні, а також методом ІФА для виявлення антитіл класу IgG та IgM в сироватці крові, IgG в лікворі до вірусів герпесу простого (HSV1/2), вірусу

© А.О. Руденко, Л.В. Муравська, Т.Г. Берестова, Б.А. Пархомець, П.А. Дьяченко, О.Г. Андрєєва, Ж.П. Сидорова, П.В. Кругліков

Епштейна-Барр (EBV), варицелла зостер вірус (VZV), цитомегаловірусу (CMV), вірусів герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів (HHV6, HHV7, HHV8). Найчастіше в етіології уражень нервової системи приймали участь HSV (9 хворих), HSV+EBV (9), EBV (9), CMV (4), рідше — HHV6 (3), HHV6+ EBV (3), HHV7 (2), HHV7+HHV8 (2), HSV+EBV+CMV (2), HHV6+HHV7 (1). За тяжкістю — середньо-тяжка у 37 пацієнтів, тяжка — у 7 хворих. Більш тяжкі форми були у хворих за участю в етіології асоціацій герпесвірусів. За темпами розвитку хвороби — гострий перебіг спостерігався у 14 пацієнтів, підгострий — у 5 з активацією герпесвірусів, хронічний з реактивацією вірусів — у 25 хворих.

Після вивчення МРТ головного мозку та шийного відділу спинного мозку хворих оцінювали зміни речовини мозку, шлуночкової системи, зовнішніх лікворних просторів. Локалізація та частота ураження ділянок головного мозку була така: вогнища гіперінтенсивні були у 11 хворих поодинокі, дрібні, у 9 — множинні, різного розміру. Перифокальний набряк навколо вогнищ був у 5 хворих. Перивентрикулярна локалізація вогнищ спостерігалась у 6 хворих, в лобних частках півкуль — у 2, в лобній та скроневій частці мозку у 2, тім'яній та лобній — у 3, в ніжках мозку — у 2, в ділянці зорового горба — у 1, мозолистого тіла — у 1, мозолистого тіла і мозочку — у 1, мосто-мозочковому куті — у 1, в мозочку — у 3, субкортикально в півкулях — у 4; у 3-х хворих, крім вогнищ в головному мозку, виявлені вогнища в шийному відділі спинного мозку. Арахноїдальні кисти були виявлені у 2 хворих, у 1 — кисти III шлуночка, розширення підпавутинних просторів у 10, бокових шлуночків — у 1, цистерн латеральних щілин — у 1. Змін на МРТ не спостерігалось у 7 хворих.

Зміни на ЕЕГ реєструвались у всіх хворих на енцефаліт — домінувала дифузна поліморфна повільнохвильова активність, виявлялись вогнища патологічної активності. В 75% випадків реєструвались пароксизмальні елементи — гострі хвилі, епілептиформні комплекси. У всіх пацієнтів був виявлений зв'язок періодичних пароксизмальних комплексів із локалізацією патологічного процесу — поява на тлі високоамплітудної повільно-хвильової активності періодичних комплексів "Пік-хвиля", які відрізнялись стереотипністю і періодичністю у відведеннях, відповідних до локалізації вогнища на МРТ. За допомогою комп'ютерного моделювання на базі цих даних були виявлені вогнища патологічного процесу, які по локалізації у 85%

хворих співпадали з локалізацією патологічних МР-сигналів, але за розмірами були різні.

Терапія проводилась згідно із сучасними вимогами в повному обсязі, та включала специфічні противірусні препарати (ацикловіри та ганцикловір), імунозамісні засоби (гамма- та імуноглобуліни), інтерферони та їх індуктори, нейропротективний препарат — цераксон призначався довенно крапельно, повільно, попередньо розчинений у 0,9% розчині NaCl у добовій дозі 500–1000 мг, одним введенням протягом 10 днів, з подальшим переходом на пероральне застосування в дозі 200 мг 3 рази на день протягом ще 10–14 днів з рекомендацією після виписки зі стаціонару приймати препарат загалом до 3 місяців.

### Результати та їх обговорення

При надходженні до стаціонару більшість хворих скаржилась на головний біль, запаморочення, загальну слабкість, хиткість при ході, зниження м'язової сили, порушення зору, парестезії, підвищення температури тіла до субфебрильних чисел, м'язовий біль, порушення сну, шум у вухах, зниження апетиту, біль в суглобах. Багатьох турбували когнітивні дисфункції — зниження пам'яті, затримка процесів мислення, зниження здатності концентрувати увагу. Хворі мали утруднення при пошуку слів для висловлювання, погано запам'ятовували поточні справи.

Клінічні прояви захворювання та середня тривалість неврологічних симптомів та синдромів залежали від тяжкості хвороби та ураження відповідних структур мозку (табл. 1).

Найдовше тривали когнітивні розлади та дієнцефальні кризи (по  $24,4 \pm 2,2$  дні). Слід зазначити, що в процесі лікування цераксоном у більшості хворих зникли утруднення в інтелектуальній сфері — вони стали більш активними, поліпшився процес мислення, пам'ять, концентрація уваги. Рідшими стали дієнцефальні кризи. Афазія та дизартрія тривали відповідно  $12,0 \pm 0,0$  та  $18,0 \pm 2,0$  днів, психічні розлади —  $12,0 \pm 2,3$  дні. Лікворно-гіпертензійний синдром тривав в середньому  $16,6 \pm 6,4$  днів і при виписці зі стаціонару не спостерігався у 11 із 14 хворих. Пірамідні порушення та розлади координації тривали в середньому  $17,6 \pm 6,1$  та  $16,2 \pm 6,5$  днів відповідно.

Біоелектрична активність при енцефаліті герпесвірусної етіології із доброякісним перебігом нормалізувалась протягом декількох тижнів. Поява вогнищ субдельта-активності, локальне або дифузне сплюснення біоелектричної активності,

Таблиця 1. Основні симптоми та синдроми

Симптоми та синдроми	Клінічні прояви		Середня тривалість в днях деяких неврологічних симптомів
	Абсолютне число	Відсоток %	
Порушення свідомості	2	4,5%	1,5±0,5
Психічні розлади	5	11,45%	12,0±2,3
Когнітивні розлади	33	75%	24,4±2,2
Пірамідні порушення	33	75%	17,6±6,1
Афазія	1	2,3%	12,0±0,0
Дизартрія	2	4,5%	18,0±2,0
Порушення координації	33	75%	16,2±6,5
Лікворно-гіпертензійний синдром	14	31,8%	16,6±6,4
Порушення ФТО	11	25%	10±2,6
<i>Ураження черепних нервів</i>			
II пара	8	18,2%	14,4±4,6
III пара	18	40,9%	16,1±6,4
VII пара	12	27,3%	13,9±4,3
XII пара	16	36,4%	12,4±3,0
Симптоми натягу	8	18,2%	11,0±5,7
Діенцефальні кризи	5	11,4%	24,4±2,2
Порушення чутливості	10	22,7%	18,0±6,0
Епісиндром	1	2,3%	20,0±0,0

епілептиформні феномени в гострій фазі і особливо у фазі ранньої реконвалесценції свідчать про ускладнену течію з незворотними локальними і дифузними змінами.

Після комплексної терапії одужання спостерігалось у 15 пацієнтів, покращення — у 23, інвалідизація у 6 хворих (в зв'язку з наявністю стійкого лікворно-гіпертензійного синдрому). Парез кінцівок спостерігався у 1 пацієнта, вестибуло-атаксічний синдром — у 1, діенцефальний синдром з симпато-адреналовими кризами у одного хворого.

### Наводимо клінічний приклад

Хворий Г., 51 року. З 25.01.2010 р. почав страждати безсонням, дратівливістю, аж до агресії. Через п'ять днів з'явилась слабкість в правій верхній кінцівці. А через тиждень після появи перших симптомів, госпіталізований в неврологічне відділення шпиталю СБУ. Магнітно-резонансна томографія показала вогнищеві ураження, природа яких була неясною. При люмбальній пункції у лікворі були виявлені IgG EBV (EBNA) у високій

кількості ( $\alpha=0,337$ , при нормі  $\alpha=0,128$ ). В цей час настало погіршення, з'явилися симптоми правобічного грубого геміпарезу з порушенням мови. Незважаючи на це, з шпиталю хворого було виписано. Із середини березня 2010 року хворий лікувався у відділенні інтенсивної терапії клініки ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України" з приводу енцефаломієліту з глибоким правобічним геміпарезом, моторною афазією, грубим порушенням ходи, псевдобульбарним синдромом. При надходженні в клініку хворий не ходить, неадекватний, не критичний до свого стану, не розмовляє. Вказівки лікаря виконує після повторювання, швидко виснажується, ейфоричний, без приводу часто посміхається. Проведена дезінтоксикаційна терапія, доведено крапельно розчин сірчаної кислоти магnezії, солумедрол, аспаркам, L-лізину есцинат, гатіспан, метронідазол, актовегін, нервіплекс, азицин, флуконазол, омепразол, ворміл, дексаметазон 8 мг ендолюмбально № 2 + 4 мг № 3 — стан покращився.

Через місяць хворого переведено до відділу нейроінфекцій того ж інституту, де він знаходився діагнозом “розсіяний енцефаломієліт асоційованої герпесвірусної етіології (HSV+EBV в стадії активації, CMV-персистенція) та інфікованість токсоплазмою з помірним геміпарезом, когнітивними і координаторними порушеннями”. При надходженні хворий скаржився на загальну слабкість, зниження сили в правих кінцівках, погіршення пам’яті, зору. При повторній люмбальній пункції в лікворі виявлено у високих титрах IgG HSV1/2, IgG EBV (EBNA), в сироватці крові IgG EBV (VCA). Призначено лікування: зовіракс по 750 мг вранці та 500 мг ввечері доведено крапельно 10 днів; пірацетам, рибоксин, аскорбінова кислота, прамістар, біовен-моно, мезим форте, гептрал, телфаст, моваліс, гепадіф, глутаргін. Також хворому було призначено цераксон по 500 мг доведено крапельно протягом 15 діб, по 500 мг внутрішньом’язово — 5 діб з продовженням перорального прийому по 200 мг тричі на добу — до 3 місяців.

Під дією терапії слабкість тривала 17 днів, правобічний геміпарез — 22 дні, ністагм 17 днів, мимоподання при пальценосовій пробі 22 дні, тремор правої руки 22 дні, ноги — 22 дні, синдром Барре правобічний — 22 дні, хиткість при ході та в пробі Ромберга — 22 дні. Найголовніше — відновились пам’ять, хворий став адекватним,

повністю відновились мова, рухова активність. Катанез через 2 місяці. Хворий при свідомості, з яким розумом, відновленою пам’яттю, займається фізичними вправами, плаває, вирішує деякі виробничі питання. Когнітивні розлади минули повністю, що ми відносимо на рахунок призначення хворомупрепарату цераксон в оптимальній дозі та тривалості.

### Висновки

В процесі терапії із застосуванням цераксону відмічено зменшення або зникнення неврологічних симптомів, таких як сенситивні і моторні порушення, когнітивні розлади, поліпшення пам’яті, зменшення емоційної лабільності. Також відмічається зменшення симптомів набрякових процесів в центральній нервовій системі.

При герпесвірусних ураженнях центральної нервової системи, цераксон є безпечним та ефективним патогенетичним засобом, і може бути включеним до комплексної етіопатогенетичної терапії при захворюваннях нервової системи, спричинених герпесвірусами.

**Перспектива подальших досліджень.** Препарат цераксон добре переноситься, але можливі побічні ефекти — стимулювання парасимпатичної нервової системи, короткотривала гіпотензивна дія, які необхідно докладніше вивчити.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Віничук С.М. Нейропротекція в гострий період мозкового інсульту: аналіз причин неефективності нейропротекторів при клінічних випробуваннях / С.М. Віничук // Український медичний часопис. — 2008. — № 3(65). — С. 4–11.
2. Островая Т.В. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины / Т.В. Островая, В.И. Черный // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 2(9). — С. 48–52.
3. Пипа Л.В. Сучасна нейропротективна терапія в лікуванні гострих менінгітів у дітей / Л.В. Пипа, Р.В. Свістільнік, О.В. Поддубна, О.Г. І анчева // Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби : Конгрес до 122-річчя від народження академіка Л.В.Громашевського, 8–9 жовтня 2009 р. — С. 186–187.
4. Хронический герпетический энцефалит. Клиника, морфология, этиопатогенез. Руководство для врачей / И.И. Протас, М.К. Недзведь, М.Е. Хмара. Минск. — 2009. — С. 175.
5. Цераксон как эффективный нейропротектор в лечении и реабилитации детей первого года жизни с органическими поражениями ЦНС / С.К. Евтушенко, Н.В. Яновская, О.С. Евтушенко [и др.] // Международный неврологический журнал. — 2007. — № 3 (13). — С. 21–25.
6. Adibhatla R.M. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanisms of CDP-Choline neuroprotection / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher, R.J. Dempsey // J. Neurochem. — 2000. — Vol. 75, № 6. — P. 2528–2535.
7. Adibhatla R.M. Effects of Citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher, R.J. Dempsey // Stroke. — 2001. Vol. 32. — P. 2376–2381.
8. Adibhatla R.M. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher // Journal of Neuroscience Research. — 2002. — Vol. 70. — P. 133–139.
9. Adibhatla R.M. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher, R.J. Dempsey // Journal of Neurochemistry. — 2002. — Vol. 80. — P. 12–23.
10. Adibhatla R.M. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher // Journal of Neuroscience Research. — 2003. — Vol. 73. — P. 308–315.
11. Adibhatla R.M. Cytidine S'-Diphosphocholine (CDP-Choline) in stroke and other CNS disorders / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher // Neurochemical Research. — 2005. — Vol. 30, № 1. — P. 15–23.
12. Saver J.L. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. / J.L. Saver // Rev Neurol Dis. — 2010. — № 7 Suppl. 1. — S. 14–21. Режим доступу: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410866

**СОВРЕМЕННАЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

А.А. Руденко, Л.В. Муравска, Т.Г. Берестовая, Б.А. Пархомец, П.А. Дьяченко,  
О.Г. Андреева, Ж.П. Сидорова, П.В. Кругликов

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”  
Обследованы 44 больных с герпесвирусными поражениями нервной системы, которым была проведена комплексная терапия с применением нейропротективных препаратов. Отмечалось уменьшение или исчезновение моторных, сенсорных и когнитивных расстройств. Показано, что цитиколин (цераксон) — эффективный препарат при герпесвирусных поражениях центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** *нейропротективная терапия, герпесвирусные поражения, нервная система, цитиколин (цераксон).*

**MODERN NEUROPROTEKTIV THERAPY OF HERPESVIRAL INJURIES NERVOUS SYSTEM**

A.O. Rudenko, L.V. Muravska, T.G. Berestovaya, B.A. Parkhomec', P.A. D'yachenko,  
O.G. Andreeva, Zh.P. Sidorova, P.V. Kruglikov

SI “L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine”  
The study included 44 patients with herpesviral injuries of the nervous system which has been conducted and therapy with neuroprotective agents. After treatment citicoline (ceraxon) noted a decrease or disappearance of motor, sensory and cognitive disorders. It is shown that citicoline is an effective drug in treatment of herpesviral injuries of the central nervous system.

**Key words:** *neuroprotection, herpesviral injuries, nervous system, ceraxon.*

**Рецензент: д. мед. н. В.І. Матяш**

---