DOI 10.26886/2523-6946.1(1)2017.4

UDC 616.523-002:616-009.62

**COMPLEX FACTORS OF DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY-PAIN
REACTION OF THE SKIN WITH HERPES ZOSTER
AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE**

Ahmed Allouche, PhD, MD

Tunisia (TN)

The subject matter of this research is pathogenetic links in development of the disease in patients with Herpes zoster. Aim of the work is to determinate the role of markers of inflammation, nociception and antinociception in Herpes zoster. Changes in nociception systems (marker – substance P), antinociception (markers: beta-endorphin, met-enkephalin, leu-enkephalin), inflammatory reaction (marker – interleukin-1-beta) are revealed, which indicates the influence of a number of factors on skin lesions and the nervous system with herpes zoster.

Keywords: herpes zoster, substance P, beta-endorphin, met-enkephalin, leu-enkephalin, interleukin-1-beta.

Ахмед Аллуш, доктор медицины и философии. Комплексные факторы развития воспалительно-болевого реакции кожи при опоясывающем герпесе и их клиническое значение / Тунис

Предмет исследования – патогенетические звенья развития заболевания у больных опоясывающим герпесом. Цель работы – выяснение роли маркеров воспаления, ноцицепции и антиноцицепции при опоясывающем герпесе. Выявлены изменения в системах ноцицепции (маркер – субстанция P), антиноцицепции (маркеры: бета-эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин), воспалительной реакции (маркер – интерлейкин-1-бета), что свидетельствует о

влиянии комплекса факторов на поражения кожи и нервной системы при опоясывающем герпесе.

Ключевые слова: опоясывающий герпес, субстанция Р, бета-эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин, интерлейкин-1-бета.

Введение. Опоясывающий герпес (*Herpes zoster*) относится к распространенным вирусным инфекциям кожи, и его частота колеблется от 3 на 1 тысячу среди населения всех категорий; до 10 на 1 тысячу лиц пожилого возраста. Более 90% людей инфицированы вирусом *Varicella zoster virus* (VZV) еще до наступления пубертатного периода, а более 95% популяции являются носителями антител к VZV [1-5].

Актуальность проблемы опоясывающего герпеса в последние годы обусловлена тем, что данная патология относится к важным СПИД- и онкоиндикаторным заболеваниям, а наиболее тяжелые клинические проявления (особенно – постгерпетический болевой синдром) отмечается у лиц пожилого возраста [6-8]. В то же время, среди недостаточно изученных звеньев патогенеза остаются не выясненными механизмы взаимности (комплексности) влияния на развитие основных клинических проявлений опоясывающего герпеса (поражения кожи и нервов с возникновением высыпаний и боли) пептидов опиоидной, неопиоидной и цитокиновой систем [9, 10].

Цель исследования – выяснение роли маркеров воспаления, ноцицепции и антиноцицепции при опоясывающем герпесе.

Материалы и методы. При формировании контингента в исследование не включали больных с тяжелым поражением тройничного, лицевого нервов, а так же с такой формой заболевания как *zoster frusta* («зостер без герпеса»), с гангренозной, диссеминированной («сепсис-форма») и висцеральной формой опоясывающего герпеса. Включались в группу обследования больные

с локализованным вариантом ганглиосегментарной формы опоясывающего герпеса, при которой наблюдались поражения кожи в пределах одного дерматома, с наличием ноцицептивных ощущений, в возрасте от 35 до 70 лет, мужчин – 31, женщин – 69. Диагноз устанавливался на основании анализа данных жалоб, анамнеза, объективного обследования (с учетом общепринятых рекомендаций относительно диагностических критериев опоясывающего герпеса); при этом учитывались: длительность продромального периода и его проявления; клинические особенности герпетических высыпаний (их локализацию, одновременность или последовательность возникновения в пределах дерматома, характер; наличие вегетативных проявлений; наличие или отсутствие генерализации; обратное развитие экзантемы); анализировались данные общелабораторных исследований; при необходимости пациенты консультировались у смежных специалистов.

Оценку степени выраженности ноцицептивных ощущений (в условных баллах – у. б.) проводили при помощи адаптированной шкалы LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, m. Bennett, 2001), согласно которой: на «умеренную» степень выраженности ноцицептивных ощущений (1 у. б.) указывали субъективные ощущения в виде «пощипывания» в очаге пораженной кожи, признаков аллодинии и изменений порога чувствительности не наблюдалось; на «среднюю» (2 у. б.) – наличие «покалывания» при отсутствии аллодинии, но на фоне изменений порога болевой чувствительности (который определялся путем легкого покалывания иглой, поочередно, сначала – в «неболезненную», а затем – в «болезненную» области); на «тяжелую» (3 у. б.) – наличие достаточно длительных неприятных ощущений в виде «жжения», изменений порога болевой чувствительности и аллодинии (определяли путем

оценивания ответа на легкое тактильное прикосновение ниткой из хлопка/шерсти в «неболезненной» и в «болезненной» зонах; при этом на наличие аллодинии указывали боль и/или неприятные ощущения в «болезненной» области).

С целью выяснения функционального состояния ноци- и антиноцицептивных систем у 40 пациентов исследовались уровни содержания в крови основных их представителей (субстанция Р и бета-эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин, соответственно) при помощи радиоиммунного метода с использованием наборов реактивов INSTAR (USA); важный индикатор воспалительной реакции интерлейкин-1-бета (IL-1 β) исследовали иммуноферментным методом с использованием набора реактивов «PrCon» (RU).

Контрольную группу составляли 20 практически здоровых лиц, репрезентативных по полу, в возрасте – от 20 до 35 лет.

Данные результатов обследования анализировались статистическим методом с использованием программы «STATISTICA® for Windows 6.0».

Работа выполнена в рамках программы подготовки зарубежных аспирантов в Запорожском государственном медицинском университете и является фрагментом комплексной НДР (0107U005122, UA).

Результаты и их обсуждение. Результаты обследования больных опоясывающим герпесом показали, что инкубационный период у всех больных длился не более двух недель, а развитие заболевания характеризовалось острым началом (повышение температуры, возникновения ощущения покалывания или жжения, а так же покраснения кожи и ее зуд; причем, у части пациентов данные ноцицептивные ощущения усиливались при малейшем прикосновении к коже, при движении); к концу первых суток (реже – вторых)

появлялись группы тесно расположенных везикул, размерами от 0,3 до 0,5 см, заполненные прозрачной жидкостью. Высыпания имели тенденцию к слиянию и располагались «по ходу» соответствующего пораженного нерва, при этом поражение в области шеи наблюдалось у 32% больных, в области проекции тройничного нерва – у 15%, в области грудной клетки – у 45%, в поясничной и сакральной областях – у 3% и 5%, соответственно.

У всех пациентов высыпания на коже сопровождались ноцицептивными ощущениями: «средней» (у 20) и «тяжелой» (у 80) степени выраженности (средний балл составил $2,8 \pm 0,4$ у. б.); пациентов с «умеренной» степенью ноцицептивных ощущений не было. Различные изменения психоэмоциональной сферы отмечались у всех больных с «тяжелой» степенью выраженности ноцицептивных ощущений и проявлялись в виде эмоциональной лабильности (у 65%), раздражительности (у 43%), угнетенности (у 14%), расстройств сна (у 51%), нередко имело место их сочетание.

Анализ клинических данных показал, что у больных опоясывающим герпесом имеет место корреляционная зависимость между возрастом (старший и пожилой) и степенью выраженности ноцицептивных ощущений («тяжелая»), однако единого мнения относительно механизмов пролонгации ноцицептивных ощущений, в том числе – при опоясывающем герпесе, до сих пор не существует. Наиболее вероятным объяснением данного феномена можно считать данные о том, что VZV непосредственно может нарушать структуры нерва, а восстановление деструктивных изменений осуществляется местами, и особенно это касается лиц пожилого возраста. Репликация вируса в ганглиях с последующим некрозом нейрона, а так же распространение его по чувствительному нерву, являются дополнительными факторами комплекса патогенетических механизмов

возникновения ноцицептивных ощущений и их пролонгации при данном заболевании.

Важными являются и данные о том, что при опоясывающем герпесе имеют место взаимозависимые процессы: с одной стороны – нарушения центральной нервной регуляции (на уровне тригеминальной системы и ретикулярной формации ствола мозга) вызывают расстройства метаболических процессов (прежде всего – в нервной ткани и коже, с учетом «нейро-» и «дерматотропности» VZV), а с другой – имеющие место метаболические изменения, вследствие нарушения нейромедиаторного баланса и синтеза нейропептидов (как показывают проведенные исследования), пролонгируют расстройства в нервной системе.

Анализ содержания в крови больных опоясывающим герпесом такого важного маркера воспаления как IL-1 β , а так же – маркеров ноцицепции (субстанция Р), антиноцицепции (бета-эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин) свидетельствует о влиянии комплекса факторов на развитие воспалительно-болевого реакции кожи при данном заболевании, которые при этом модулируют аутокаталитичность развития патологического процесса (рис.).

При проведении корреляционного анализа установлена прямая зависимость высокой силы связи между показателями степени выраженности ноцицептивных ощущений и содержанием в крови субстанции Р ($r=0,74$), а также наличие корреляционных связей аналогичной направленности умеренной силы между выраженностью ноцицептивных ощущений и уровнями в крови бета-эндорфина ($r=0,35$), мет-, лей-энкефалина ($r=0,40$).

В отличие от «класса гормонов», цитокины (в т. ч. – IL-1 β) вырабатываются неспецифическими клетками или образуются в плазме крови с химических предшественников (под влиянием

ноцицептивных ощущений и/или воспаления). При этом прослеживается характерная черта патологического процесса – аутокаталитичность: медиаторы воспаления (цитокины) и ноцицепции (субстанция Р), «рождаясь» в ходе патологического процесса, сами же модулируют его дальнейшее течение, однако компенсаторные механизмы не «срабатывают» (маркеры антиноцицепции – бета-эндорфин, мет- и лей-энкефалин).

Рис. Содержание в крови больных опоясывающим герпесом пептидных сигнальных молекул (%)

Полученные данные содержания опиоидных и неопиоидных нейропептидов и провоспалительного цитикона IL-1 β позволяют одновременно оценить степень повреждения обеих «тропных» территорий, на которых разворачивается воспалительно-репаративный процесс, обусловленный VZV (кожа и нервная ткань).

При физиологических условиях субстанция Р синтезируется в нервных клетках ганглиев заднего корешка, а затем переносится к

периферическим и центральным терминалям, где накапливается в везикулах и освобождается при стимуляции первичных афферентных ноцицепторов, вызывая вазодилатацию и отек, которые сопровождаются ноцицептивными ощущениями. Кроме того, она способствует освобождению гистамина, брадикинина (по механизму «каскадных взаимоотношений») с других клеток, которые принимают участие в формировании воспалительно-репаративного процесса при опоясывающем герпесе и его клинических проявлений. Таким образом, реакция воспаления и появление патологических ноцицептивных ощущений, в результате повреждения тканей, обусловлены освобождением субстанции Р с последующим выбросом гистамина и сенсибилизацией ноцицепторов. В свою очередь, тучными клетками (и тромбоцитами), под действием на них активирующих факторов, освобождается и серотонин.

Активную роль в формировании ноцицептивных ощущений выполняет и IL-1 β , так как его гиперпродукция способствует возникновению лихорадки и боли. Следует учитывать, что цитокины (с одной стороны) контролируют все этапы развития и дифференцировки, функциональную активность соматических и иммунных клеток, а также (изменяя химическую среду вокруг нервных окончаний) модуляцию деятельности нервных волокон, но с другой – нейропептиды (через специфические рецепторы, которые экспрессируются иммунными клетками) изменяют их функциональную активность.

В ответ на ноцицептивные сигналы в организме «срабатывает» система антиноцицепции, и наиболее мощными ее сигнальными молекулами являются эндогенные опиоиды, которые осуществляют свое действие путем влияния непосредственно на ЦНС. Структуры ЦНС, стимуляция которых вызывает ноцицептивные ощущения (серое

вещество перивентрикулярной и периакведуктальной локализации, ростовентральная часть продолговатого мозга) и являются главными анатомическими зонами, которые связаны с антиноцицептивными реакциями, опосредованными опиоидами. Кроме этого, опиоиды могут активировать так же моноаминергические антиноцицептивные пути.

Однако важным является и то, что непосредственно иммунокомпетентные клетки способны к экспрессии бета-эндорфина, а при воспалении лимфоциты, тучные клетки, макрофаги и др., накапливаясь в патологическом очаге, так же могут принимать участие в формировании ноцицептивных ощущений, путем влияния на секрецию соответствующих сигнальных молекул.

Таким образом, нарушения в системах ноцицепции и антиноцицепции, цитокинов имеют чрезвычайно важное значение при формировании патологических ноцицептивных ощущений при опоясывающем герпесе.

Выводы. У больных опоясывающим герпесом выявлено зависимость между выраженностью клинических признаков заболевания и показателями содержания в крови маркеров воспаления (IL-1 β), ноцицепции (субстанция Р), антиноцицепции (бета-эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин), что свидетельствует о влиянии комплекса факторов на поражение кожи и нервной системы при данном заболевании.

Литература:

1. Johnson R. W. *Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective* / R. W. Johnson, M. J. Alvarez-Pasquin, M. Bijl. [et al.] // *Ther. Adv. Vaccines*. – 2015. – Vol. 3(4). – P. 109-120.

2. Sauerbrei A. *Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections* / A. Sauerbrei // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 35 (Issue 5). – P. 723-734.
3. Leung J. *Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993–2006: evaluation of impact of varicella vaccination* / J. Leung, R. Harpaz, N. A. Molinari, A. Jumaan, F. Zhou // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52. – P. 332–340.
4. Казмирчук В. Е. *Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека: монография* / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев. – К. : Феникс, 2009. – 248 с.
5. Радионов В. Г. *Герпес-вирусные заболевания человека* / В. Г. Радионов, О. А. Притуло, Ю. В. Андрашко. – Луганск: ИПЦ «Элтон-2», 2004. – 93 с.
6. *Himal Lal. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults* / Himal Lal, Anthony L. Cunningham, Olivier Godeaux, Roman Chlibek, Javier Diez-Domingo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2087-2096.
7. *Evidence-based guidance for the management of postherpetic neuralgia in primary care* / R. N. Harden, A. D. Kaye, T. Kintanar, C. E. Argoff // *Postgrad. Med.* – 2013. – Vol. 125(4). – P. 191-202.
8. Иванова М. Ф. *Постгерпетическая опоясывающая невралгия и ее лечение амантадином (ПК-МЕРЦ): научный обзор* / М. Ф. Иванова, И. С. Евтушенко, О. А. Макачук // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2012. – № 8 (54). – С. 77-84.
9. Brunnemann A. K. *Drug resistance of clinical varicella-zoster virus strains confirmed by recombinant thymidine kinase expression and by targeted resistance mutagenesis of a cloned wild-type isolate* / A. K.

Brunnemann, K. Bohn-Wippert, R. Zell, A. Henke, M. Walther, O. Braum [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* 2015. – Vol. 59. – P. 2726–2734.

10. Клінічна біохімія / ред. О. Я. Склярєва. – К.: Медицина, 2006.–432 с.

References:

1. Johnson R. W., Alvarez-Pasquin M. J., Bijl M. et al. (2015). Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther. Adv. Vaccines*, 3(4), 109-120. doi: 10.1177/2051013615599151.

2. Sauerbrei A. (2016). Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(5), 723-734. doi: 10.1007/s10096-016-2605-0.

3. Leung J., Harpaz R., Molinari N. A., Jumaan A., Zhou F. (2011). Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993–2006: evaluation of impact of varicella vaccination. *Clin. Infect. Dis.*, 52, 332–340. doi: 10.1093/cid/ciq077.

4. Kazmirchuk V. E., Mal'cev D. V. (2009). *Klinika, diagnostika i lechenie herpesvirusnyh infekcij cheloveka: monografiya*. Kyiv: Feniks. [in Russian].

5. Radionov V. G., Pritulo O. A., Andrashko Yu. V. (2004). *Gerpes-virusnye zabolevaniya cheloveka*. Lugansk: IPC «Ehlton-2». [in Russian].

6. Himal Lal, Anthony L. Cunningham, Olivier Godeaux, Roman Chlibek, Javier Diez-Domingo et al. (2015). Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N. Engl. J. Med.*, 372, 2087-2096. doi: 10.1056/NEJMoa1501184.

7. Harden R. N., Kaye A. D., Kintanar T., Argoff C. E. (2013). Evidence-based guidance for the management of postherpetic neuralgia in primary care. *Postgrad. Med.*, 125(4), 191-202. doi: 10.3810/pgm.2013.07.2690.

8. Ivanova M. F., Evtushenko I. S., Makarchuk O. A. (2012). *Postgerpeticheskaya opoyasyvayushchaya nevralgiya i ee lechenie*

amantadinom (PK-MERC): nauchnyj obzor. Mizhnarodnyj nevrologichnyj zhurnal [International Neurological Journal], 8(54), 77-84. [in Russian].

9. Brunnemann A. K., Bohn-Wippert K., Zell R., Henke A., Walther M., Braum O. et al. (2015). Drug resistance of clinical varicella-zoster virus strains confirmed by recombinant thymidine kinase expression and by targeted resistance mutagenesis of a cloned wild-type isolate. *Antimicrob Agents Chemother.*, 59, 2726–2734. [in English].

10. Skljarov O. Ja. (2006). *Klinichna biohimija*. Kyiv: Medycyna. [in Ukrainian].

Dermatovenerology and
Cosmetology. – 2017. – 1(1).
– p. 37- 48