

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Пермский государственный  
медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Кириченко Светлана Александровна**

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

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук,  
профессор Каракулова Ю.В.

Пермь – 2015

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Список сокращений</b> .....	5
<b>Введение</b> .....	7
<b>ГЛАВА 1. Нейропатическая боль при герпетическом ганглионеврите и постгерпетической невралгии, методы ее профилактики и лечения</b> .....	13
1.1. Распространенность, патофизиология, клиника и методы коррекции нейропатической боли в остром периоде герпетического ганглионеврита.....	13
1.2. Исследование участия серотонина в патогенезе симптомов нейропатической боли при герпетической инфекции .....	21
1.3. Роль амантадинов в лечении нейромедиаторных нарушений при постгерпетической невралгии.....	26
<b>ГЛАВА 2. Общая характеристика собственных наблюдений и методы исследования</b> .....	30
2.1. Общая характеристика групп наблюдения.....	30
2.2. Методы обследования больных.....	34
2.2.1. Методы исследования болевого синдрома .....	35
2.2.2. Методы исследования психоэмоционального статуса.....	37
2.2.3. Количественная оценка качества жизни.....	39
2.2.4. Оценка астенических расстройств.....	43
2.2.5. Количественное определение концентрации серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах .....	45
2.3. Методы лечения в остром периоде опоясывающего герпеса.....	45
2.4. Клинико-психологическая характеристика и количественное содержание серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах у здоровых добровольцев (группа контроля).....	46
2.5. Статистические методы обработки.....	49
<b>ГЛАВА 3. Характеристика болевого, психовегетативного статуса, качества жизни и количественного содержания серотонина в сыворотке</b>	

<b>крови и тромбоцитах пациентов в остром периоде опоясывающего герпеса.....</b>	<b>50</b>
3.1. Особенности болевого синдрома у больных в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения.....	50
3.2. Эмоциональный статус и астения у больных в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения.....	53
3.3. Качество жизни пациентов с острым герпетическим ганглионевритом.....	65
3.4. Количественное содержание серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах у больных в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения.....	67
<b>ГЛАВА 4. Сравнительный анализ болевого, психовегетативного статуса, качества жизни и количественного содержания серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах в процессе терапии препаратом ПК Мерц.....</b>	<b>75</b>
4.1. Сравнительный анализ пациентов до и после проведения терапии препаратом ПК-Мерц в основной группе.....	75
4.2. Сравнительный анализ до и после проведения противовирусной терапии в группе сравнения .....	88
4.3. Сравнение показателей после проведения противовирусной терапии в группах .....	99
<b>ГЛАВА 5. Сравнительное проспективное исследование показателей у пациентов в остром периоде опоясывающего герпеса и в катамнезе ..</b>	<b>111</b>
5.1. Прогнозирование постгерпетической невралгии в остром периоде опоясывающего герпеса.....	111
5.2. Сравнительное проспективное исследование показателей у пациентов в остром периоде опоясывающего герпеса и при постгерпетической невралгии.....	119

<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ</b>	
<b>РЕЗУЛЬТАТОВ).....</b>	<b>132</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>143</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>144</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>145</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ** – визуальная аналоговая шкала
- ВОЗ** - Всемирная организация здравоохранения
- ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека
- БА** – биогенные амины
- ГАМК** -  $\gamma$ -аминомасляная кислота
- ЛТ** – личностная тревожность
- НБ** - нейропатическая боль
- ОГ** – опоясывающий герпес
- ОРВИ** – острая респираторная вирусная инфекция
- ПГН** – постгерпетическая невралгия
- ПЦР** – полимеразная цепная реакция
- РТ** – реактивная тревожность
- ЦНС** - центральная нервная система
- ЧМТ** – черепно-мозговая травма
- 5-НТ** - 5-гидрокситриптамин
- BDI** - опросник депрессии Бека
- ВР** – интенсивность боли
- DN4** – болевой опросник для выявления нейропатического характера боли
- HADS** - госпитальная шкала депрессии и тревоги
- GH** - общее состояние здоровья
- MH** - психическое здоровье
- MFI – 20** - субъективная шкала оценки астении
- MOS SF-36** - неспецифический опросник для оценки качества жизни  
Medical Outcomes Study Short Form-36
- PainDetect** – болевой опросник для выявления неропатического компонента боли
- PF** – физическое функционирование
- RP** - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

**RE** - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

**SF** - социальное функционирование

**VT** - жизненная активность

**VZV** - varicella - zoster virus

## **СТАТИСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ**

**M** - среднее значение

**$\sigma$**  - стандартное отклонение

**$p^{M-w}$**  - критерия Mann-Whitney

**$p^w$**  - критерий Wilcoxon

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Последние 25 лет к герпес - вирусным заболеваниям человека вирусологи и клиницисты проявляют особое внимание, которое связано с их социальной значимостью и значительной эпидемиологической ролью в современном мире [45, 59,72]. Опоясывающий герпес (ОГ) характеризуется односторонними герпетическими высыпаниями на коже и выраженным у большинства пациентов нейропатическим болевым синдромом в зоне высыпаний в остром периоде [149]. Кроме того, самым частым осложнением ОГ является постгерпетическая невралгия (ПГН), которая возникает у 25 – 40% больных старше 60 лет и значительно снижает у пациентов качество жизни [7, 34, 162,76, 83, 100]. Актуальным является изучение качества жизни, эмоционального статуса пациентов с нейропатическим болевым синдромом в остром периоде опоясывающего герпеса и с постгерпетической невралгией. В результате нарушения взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, а так же механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов ЦНС возникает нейропатическая боль. Серотонину придается существенная роль как в нервной регуляции функции иммунной системы, так и в центральной регуляции болевой чувствительности за счет вовлечения серотонинергических рафостриарной и рафогипоталамической систем [7, 8, 52], 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 не только в купировании острых симптомов заболевания, но и возможности контроля над частотой возникновения постгерпетической невралгии [16]. 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 тромбоцитах и сыворотке периферической крови у 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 тромбоцитов и сыворотки 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, 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 курса лечения в остром периоде и в катамнезе через 3 месяца (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 герпетическим ганглионевритом 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 у больных 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 астении, снижением качества жизни и дефицитом количественного содержания серотонина тромбоцитов крови.

2. Применение препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц) наряду с противовирусной терапией ацикловиром у больных с острым герпетическим ганглионевритом 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 не применении амантадина сульфата (ПК Мерц).

**Личный вклад диссертанта в исследование.** Планирование и проведение клинических и инструментальных исследований, выбор методов исследования, исполнение расчетов, обработка и обсуждение полученных результатов, оформление диссертации и автореферата выполнены автором

самостоятельно. Автором лично проведено клинико-неврологическое обследование и анкетирование по шкалам базе ГБУЗ ПК ПККИБ г. Перми в период с 2010 по 2012 гг. 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». Результаты, полученные в диссертационной работе, используются на практических занятиях, в лекционном курсе 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.ак. 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 168 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография содержит 77 работ отечественных и 152 работы зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 47 рисунками, 35 таблицами, 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).

# **ГЛАВА 1. НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ ГАНГЛИОНЕВРИТЕ И ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ, МЕТОДЫ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

## **(обзор литературы)**

### **1.1. Распространенность, патофизиология, клиника и методы коррекции нейропатической боли в остром периоде герпетического ганглионеврита**

Опоясывающий герпес (опоясывающий лишай, herpes zoster) – одна из распространенных острых вирусных инфекций человека с унилатеральным расположением, имеющий как дерматологические, так и неврологические проявления [149]. Частота опоясывающего герпеса (ОГ) в популяции достигает 200 случаев на 100000 населения в год (ВОЗ, 2002). По данным больших популяционных исследований [149] частота возникновения ОГ в большей степени зависит от возраста, колеблется от 0.4-1.6 случаев на 1000 человек, среди здоровых лиц моложе 20 лет, до 4.5-11 случаев на 1000 — в возрастной группе старше 80 лет. Основным фактором риска возникновения ОГ является снижение иммунитета к VZV, которое возникает на фоне иммуносупрессивных состояний [10]. При ОГ не наблюдается сезонной зависимости и не отмечается эпидемических вспышек, в отличие от ветряной оспы. Рецидивы болезни встречаются менее чем у 5% переболевших ОГ [41, 226]. Половой фактор не оказывает заметного влияния на заболеваемость ОГ, хотя известен тот факт, что больше мужчин среди заболевших в возрасте до 50 лет выше, а в возрастной группе старше 50 лет женщины болеют чаще. От возраста зависит и тяжесть течения ОГ. У лиц молодого возраста и детей протекает более благоприятно, чем у пожилых, у которых нередко возникает постгерпетическая невралгия (ПГН) и более тяжелая картина заболевания [60].

Возбудителем является вирус герпеса третьего типа *varicella - zoster virus* (VZV) - ДНК-вирус, представитель рода  $\alpha$  - герпес - вирусов семейства *Herpesviridae*. Дерматоз манифестирует с первичной инфекции – ветряной оспы, затем переходит в латентную фазу с локализацией в ганглиях задних корешков спинного мозга и ганглиях черепных нервов, рецидивировав в последствие опоясывающим лишаем [41,50]. У таких пациентов рецидив инфекции может развиваться только на фоне иммунодефицита, так как снижается активность системы интерферонов и специфических натуральных киллеров [121]. Ганглий тройничного нерва и спинномозговые ганглии чувствительных корешков грудного отдела спинного мозга являются местом персистенции VZV после первичной инфекции, находясь в латентном состоянии, в этот период вирус не размножается и не проявляет патогенных свойств [10]. Скорее всего, время не активного состояния VZV определяется количеством специфических антител к вирусу. К реактивации и репликации (размножению) вируса ведет снижение их количества, в результате чего на клиническом уровне и проявляется в виде ОГ [83]. С возрастом уровень специфических антител к VZV снижается, что, вероятно это вносит большой вклад в распространенность ОГ в старших возрастных группах.

Что подтверждается высокой корреляцией между возрастным ослаблением активности клеточного звена иммунитета и вероятностью возникновения ОГ у людей пожилого возраста [128]. При реактивации вируса ганглии чувствительных нервов становятся местами его репликации, поэтому именно в них возникают наиболее выраженные дегенеративные повреждения нейронов [228, 191], в результате чего развивается ганглионит. ОГ обычно не трудно диагностировать на основании присущей ему клинической картины, типичных герпетических высыпаний [75, 84]. ОГ клинически характеризуется продромальной стадией и стадией везикулярных высыпаний [83]. В продромальной стадии боль при ОГ появляется на 48-72 часа раньше герпетических высыпаний на коже, усиливаясь в острую фазу

герпетической инфекции [79]. При длительных болях в этот период пациента нередко обследуют на наличие заболеваний, при которых боли имеют сходную локализацию (например, стенокардия, холецистит, глаукома, камни в почках и сдавление спинномозгового нерва) [115]. Сыпь встречается на туловище в 50% случаев, на голове у 20%, на руках у 15%, и на ногах у 15% [81], локализуясь в одном, а чаще нескольких смежных дерматомах, и сопровождается острой нейропатической болью. По локализации выделяют поражения [41] тригеминального (гассерова узла); коленчатого; шейных; грудных; пояснично-крестцовых ганглиев. При поражении офтальмической ветви наблюдается гиперемия и поражение кожи в соответствующем дерматоме. Возникает отек лица на пораженной стороне, болезненность точек выхода ветвей тройничного нерва. Осложнением ганглионеврита данной локализации может быть кератит, эписклерит, иридоциклит; контрлатеральный гемипарез, возникающий в результате инфаркта мозга, и характеризуется повышением уровня белка и лимфоцитарным плеоцитозом в цереброспинальной жидкости [114]. В основе патогенеза этого синдрома лежит непосредственное воздействие вируса на проксимальные отделы средней мозговой артерии, в результате чего возникает артериит. Он классифицируется как вторичный инфекционно-аллергический церебральный васкулит. Нередко герпетическое поражение VII черепного нерва проявляется не только периферическим прозопарезом, но также, при поражении коленчатого узла – гиперакузией и гипогевзией (синдром Ханта) [165]. Острый и хронический герпетический энцефалит и миелит являются серьезными осложнениями, приводящими нередко к летальному исходу или инвалидизации [114, 169]. ОГ может передаваться тем, кто не болел ветрянкой [134, 185].

Отмечается рост случаев тяжёлого течения вирусных поражений периферической и центральной нервной системы в последние годы, наиболее часто среди которых встречаются герпетические ганглионевриты [18]. У каждого больного практически отмечается наличие парестезий, корешковых

болей, сегментарных нарушений чувствительности [211, 212]. Обычно пациенты жалуются на интенсивную боль, поэтому в англоязычной литературе herpes zoster называют — "belt of roses from Hell" ("пояс из адских роз") [142]. Боль – самое мучительное проявление ОГ. Так, из пациентов с диагностированным опоясывающим герпесом, 45 % говорят о боли, которую испытывают каждый день, о боли целый день – 23%, а об «ужасной», «мучительной», «изнурительной» боли – 42%, что часто и является причиной госпитализации [162]. Боли чаще всего интенсивные, носят приступообразный жгучий характер, зона их распространения всегда соответствует корешкам пораженного ганглия [83, 134]. В подавляющем большинстве случаев указанные проявления носят односторонний характер, хотя у отдельных пациентов они могут распространяться и на противоположную половину туловища [177]. Болевой синдром усиливается в ночное время и под влиянием самых разных раздражителей (тактильных, холодовых, кинестетических, барометрических). Имеются данные о том, что комбинированная терапия способна снизить интенсивность болевого синдрома в острой стадии заболевания [216].

Сохраняться боли могут длительное время и беспокоить пациента в течение нескольких месяцев или даже лет, то есть формируется постгерпетическая невралгия. ПГН представляет собой наиболее распространенное алгическое осложнение ОГ и определяется как продолжение, или возобновление боли на участке герпетических высыпаний, через один месяц или более, после острого периода опоясывающего герпеса [63, 103, 107]. Постгерпетическая невралгия по частоте встречаемости занимает третье место среди различных видов нейропатической боли, уступая лишь болям в нижней части спины и диабетической нейропатии [14, 76, 12, 175, 102, 214, 215].

Согласно определению Международного форума по лечению герпеса, постгерпетическую невралгию определяют как боль, которая длится более 4 мес. (120 дней) после начала продромального периода опоясывающего лишая



[169,179].

Пожилой возраст, большая распространенность высыпаний на коже и выраженная боль перед везикулярной сыпью - являются установленными факторами риска для ПГН [111, 121]. Риск развития ПГН у пациентов со всеми этими факторами превышает 50-75 % [134, 159]. Развиться ПГН может в любом возрасте, но для нее характерна прямая корреляция длительности ПГН и частоты встречаемости с возрастом. В зависимости от возраста пациентов постгерпетическая невралгия развивается у 27 -70% больных, которые перенесли опоясывающий лишай [14]. Следует подчеркнуть значимость возрастного фактора как важного предиктора развития болевого синдрома, на возрастную группу старше 60 лет приходится более 50% всех пациентов с ПГН т, а на возрастную группу старше 75 лет – 75% больных с данной патологией [182].

Интенсивность болевого синдрома при ПГН, как правило, очень высокая. К ПГН относят упорные жгучие боли в тех областях, которые были затронуты герпесной инфекцией после заживления кожи [117]. Кроме глубоких ноющих и стреляющих - боли при ПГН могут быть поверхностные, жгучие, также характерно наличие стимулозависимых болей - динамической гипералгезии и аллодинии [90]. У пациентов в большинстве случаев боль уменьшается в течение первого года, однако у некоторых пациентов она может сохраняться годами, или даже в течение всей жизни, причиняя большие страдания [110]. Известен тот факт, что хронический нейропатический болевой синдром оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, вызывая усиление тревоги, депрессии, нарушение сна, снижение работоспособности и повседневной активности [122, 130, 161, 188, 195]. Риск возникновения тяжелого болевого синдрома нарастает с возрастом, так, более чем у 5% пожилых больных интенсивный болевой синдром сохраняется более 12 месяцев [155].

Длительность заболевания по данным различных авторов колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет [103]. К сожалению, возможно не доброкачественное течение, когда болевой синдром приобретает хронический характер и приводит к инвалидизации пациента и резкому снижению качества его жизни [212]. У таких пациентов выявляются когнитивные нарушения – снижение памяти, внимания, затруднения осмысления происходящего, отмечается не критичность, неряшливость, нетерпеливость, неуверенность в завтрашнем дне, страх боли, тревожно-депрессивные расстройства, наблюдается снижение социальной активности [141]. Как реакция на стойкие болевые ощущения у пожилых чаще наблюдаются депрессия и тревога, ограничение социальных контактов, усугубление когнитивных расстройств, нарушение сна [77]. Чаще всего ПГН возникает при поражении корешка тройничного нерва, а также грудных корешков спинальных нервов.

Нарушение механизмов проведения и генерации ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах головного и спинного мозга [14, 42, 44, 39, 77, 90, 95, 32, 57, 180, 193, 199, 210]. Определенное значение имеют - генерация импульсов из эктопических очагов в месте повреждения нервов, механизмы периферической и центральной сенситизации на фоне болевых стимулов от поврежденных нервов, эфаптическая (внесинаптическая) передача возбуждения от нейрона к нейрону, избыточная экспрессия натриевых каналов периферических нейронов, симпатическая поддержка боли, синаптическая реорганизация на уровне спинного мозга, приводящая к установлению отсутствующих в норме и аномально функционирующих связей между периферическими тактильными и центральными ноцицептивными нейронами [13, 14, 38, 31, 54, 86, 106].

Нарушение ГАМК - и глицинергического торможения ноцицептивных нейронов в дорсальных рогах спинного мозга с одновременным усилением

NMDA-опосредованного возбуждения считают центральным механизмом развития аллодинии [43]. В патогенезе ПГН участвует несколько механизмов. В поврежденном нерве нарушается передача болевых сигналов, в результате чего происходит усиление активности нейронов высших порядков (гипералгезия) [227, 154]. В месте повреждения или на других участках по ходу нерва нервные волокна генерируют спонтанную активность (эктопическая активность). Воспаление или повреждение нерва в результате реактивации вируса приводит к тому, что снижается порог активации ноцицепторов и активации «молчащих» ноцицепторов — периферической сенситизации [227, 126, 154, 183]. В результате чего происходит усиление активности центральных ноцицептивных нейронов в периферических отделах соматосенсорной системы и формирование новых связей между ними при условии продолжения боли — возникает центральная сенситизация [203]. Высокая стойкость и интенсивность хронической нейропатической боли, её особый и часто мучительный характер, а так же резистентность к традиционным методам обезболивания придают данной проблеме исключительную актуальность [66, 93]. Не существует единого мнения среди исследователей относительно основных принципов медикаментозной терапии этого заболевания [108], несмотря на то, что в последние годы появилось большое количество метаанализов и обзоров литературы, которые были посвящены проблеме лечения нейропатической боли [78, 151]. До сих пор лечение нейропатической боли остается недостаточно эффективным: меньше чем у половины пациентов в результате проведенного фармакологического лечения отмечается значительное улучшение [122]. Наиболее признанными препаратами среди антиконвульсантов для лечения нейропатической боли являются прегабалин и габапентин [14, 114, 138, 158]. Механизм действия этих препаратов связан с влиянием на центральные механизмы боли, а именно улучшение нейромедиаторного баланса в сторону усиления антиболевых ГАМК-ергических влияний, уменьшение центральной

сенситизации и редукции эффектов глутамата, который является главным нейротрансмиттером боли. Габапентин проявил себя как безопасный и эффективный препарат в лечении разнообразных типов нейропатических болевых синдромов [15]. Однако у прегабалина есть ряд существенных преимуществ и определенных отличий [123, 118]. К альфа-2-дельта протеину прегабалин имеет высокую аффинность в центральной нервной системе, при связывании с которым происходит уменьшение высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая норадреналин, глутамат и субстанцию Р) в перевозбужденных нейронах. Прегабалин селективно подавляет возбудимость сети нейронов и только при патологических состояниях, благодаря снижению высвобождения нейротрансмиттеров [225, 167]. Данный механизм действия объясняет анальгетическую, противосудорожную анксиолитическую активность прегабалина [120, 211]. В отношении эффективности прегабалина при ПГН проведено несколько рандомизированных клинических исследований, в которых была показана достаточно хорошая переносимость, быстрое развитие противоболевого эффекта (в течение первой недели приёма), простота применения и уменьшение нарушений сна, обусловленных болевым синдромом [206]. У прегабалина высокая биодоступность, которая составляет более 90 % и не зависит от дозы [153, 206, 88], при использовании его в дозе 150-600 мг в сутки обладает линейной фармакокинетикой и низкой индивидуальной вариабельностью.

У данного контингента больных применение прегабалина сопровождается не только купированием болевого синдрома, но и улучшением показателей, характеризующих качество жизни и нормализацией ночного сна [196, 206, 168, 189, 207].

В терапии хронической боли и, в частности, нейропатической боли давно используют антидепрессанты [220, 197, 209, 205]. Анальгетическую эффективность антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклической структуры) убедительно

продемонстрировали рандомизированные исследования с использованием двойных слепых плацебоконтролируемых методов [194]. В результате проведения клинических исследований подтвердилась эффективность трициклических антидепрессантов в отношении уменьшения боли при ПГН, от 47% до 67% больных сообщали об «умеренном до превосходного» эффекте купирования болевого синдрома, при этом сообщалось об эквивалентном действии нортриптилина и amitриптилина [211]. Они дают анальгизирующий эффект, обусловленный ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина [193, 127].

К средствам первой линии для лечения локализованной периферической нейропатической боли также относится **пластырь, содержащий 5% лидокаин** [116,160, 47,129, 21, 181, 192, 82, 147, 179, 144, 125, 129].

Опиоидные анальгетики, как показывают метаанализы, одинаково эффективны в лечении как нейропатического, так и ноцицептивного компонентов боли [97, 176, 202]. В практике широко чаще всего используют трамадол, который показал высокую эффективность [202]. Для лечения нейропатических болевых синдромов необходимо проведение курсовой терапии в течение длительного времени, что повышает риск развития зависимости, толерантности и нейротоксичности. Обоснованность применения опиоидных анальгетиков для лечения НБ до настоящего времени остается открытой.

В разделе «Лечение постгерпетической невралгии» в Европейских рекомендациях от 2009 года [85] по лечению нейропатической боли выделяют терапию первой линии (класс А - препараты с доказанной эффективностью): прегабалин, габапентин, лидокаин 5%. Препараты второй линии (класс В): опиоиды, капсаицин. Очевидно, что подбор лекарственных средств индивидуально, который основан на клинико-патологической характеристике, может обеспечить рациональную терапию НБ при ПГН [219]. Однако тот факт, что

нейропатическая боль при ПГН характеризуется упорством и хроническим течением, требует поиска более эффективных средств.

## **1.2. Участие серотонина в патогенезе герпетической инфекции**

Структуры, отвечающие за возникновение и передачу болевых ощущений, находятся на разных уровнях нервной системы, что было выяснено ещё в начале XX века [64]. Важная роль в развитии ноцицепции принадлежит эндокринной и иммунной системам, установлено участие целого ряда эндогенных биорегуляторов. В первую очередь к ним относятся нейромедиаторы, как серотонин, дофамин, эндорфин, орфанин, ангиотензин [53]. Особая роль в патогенезе болевых синдромов среди различных структур ЦНС принадлежит нейротрансмиттеру с широким спектром действия – серотонину [20, 30, 35, 68, 69].

С учетом того, что задачи и цели нашей работы связаны с изучением особенностей изменений именно в серотонинергической системе у больных с герпетическим поражением нервной системы в остром периоде ОГ и при ПГН, уделим особое внимание нейромедиатору серотонину.

Серотонин ( $C_{10}H_{12}N_2O$ ) - 5-гидрокситриптамин (5-НТ) – биогенный амин, содержащийся главным образом в тромбоцитах, которые являются периферическим депо серотонина в организме [24, 36, 61, 94, 23]. Является химическим передатчиком импульсов между нервными клетками человеческого мозга. Серотонин образуется из триптофана с помощью триптофангидроксилазы и декарбоксилазы [66, 36]. Под действием приходящего импульса 5-НТ-нейроны высвобождают серотонин в синаптическую щель. Наибольшее количество серотонина ЦНС сконцентрировано в вегетативных структурах и ретикулярной формации мозга [4, 19]. Доказано, что содержание серотонина в плазме периферической крови может рассматриваться в качестве показателя, отражающего в

определенном смысле концентрацию серотонина во внеклеточном пространстве головного мозга [94,37, 105]. Имеются убедительные доказательства генетической детерминированности синтеза серотонина в головном мозге. Известно, что в геноме человека имеется ген 5-НТТ, активность которого регулирует содержание вырабатываемого мозгом серотонина [7, 35, 171, 174].

Согласно современным представлениям, серотонин играет основную роль в регуляции настроения и эмоционального поведения человека [2, 11]. Действительно, при хроническом болевом синдроме и при депрессии выявляется недостаточность серотонинергических систем мозга [131]. Существенное значение придается серотонину в деятельности антиноцицептивной системы - центральной регуляции болевой чувствительности [22, 44, 69, 7, 8, 52]. Фактически антиноцицепция осуществляется структурами коры мозга [200], среднего мозга (околоводопроводное серое вещество), некоторыми ядрами таламуса, гипоталамуса, ретикулярной формации мозгового ствола (главное из которых — большое ядро шва) [208]. Все эти структуры богаты энкефалиновыми и опиатными нейронами, в которых одним из основных нейротрансмиттеров является серотонин [113]. В норме накопление аллогенных веществ (серотонина, гистамина, брадикинина, ацетил-холина, простагландинов, субстанции Р и т.д.) в зоне поражения является составной частью механизмов, лежащих в основе трансдукции и сенсibilизации [170]. Снижение его содержания приводит к ослаблению анальгетического эффекта, понижению болевых порогов и усилению боли, при этом изменяется плотность рецепторов и функциональная активность других нейротрансмиттеров антиноцицептивной системы: дофаминергической, опиатной и в том числе серотонинергической [166, 119, 44]. При длительно существующем болевом синдроме истощается содержание серотонина в мозговых структурах, спинномозговой жидкости и крови [30, 33]. Изучению роли серотонина в возникновении и снятии боли уделено немало внимания в

работах различных авторов [119, 44]. В работах пермских неврологов - Т.В. Завалиной (2004), М. Казаковой (2009), Е.А. Третьяковой (2011), Борисовой Л.И. (2012), показано достоверное снижение серотонина сыворотки крови у больных с вертеброгенными болевыми синдромами, а также у больных с нейропатической болью при диабетической полинейропатии (Красилова Е.А., 2013).

От содержания серотонина в ЦНС зависит и степень выраженности болеутоляющего действия морфина и других наркотических анальгетиков. Полагают, что анальгетическое действие серотонина может быть опосредовано эндогенными опиатами, так как он способствует высвобождению бета-эндорфина из клеток передней доли гипофиза, тем самым блокируя болевую передачу. Аксональная проекция серотонинергических нейронов, располагающихся в ядрах шва в области среднего мозга, по пути в спинной мозг проходит через передние ростральные отделы продолговатого мозга и шов моста, тогда как проекция NE-нейронов, локализующихся в области голубого пятна (ствол мозга), – через дорсолатеральную часть моста и парабрахсиальные (медиальное и латеральное) ядра [135]. Серотонинергическая модуляция охватывает нисходящие ингибирующие и активирующие проводящие пути, влияя как на ноцицептивную, так и на антиноцицептивную системы [44, 46]. В нормальном физиологическом состоянии активирующий путь нисходящей регуляторной системы участвует в поддержании важного для выживания нормального уровня болевой чувствительности, а нисходящие ингибирующие пути (задние рога спинного мозга) помогают сохранить баланс ноцицепции и антиноцицепции. Дисфункция этих проводящих путей может привести к развитию длительно протекающих или хронических болей [172, 190]. Опиатные рецепторные образования находятся практически на всех уровнях болевой передачи (С и А-d-волокна, задние рога, таламус, ретикулярная формация, лимбическая система). Активизация опиатной системы происходит за счет болевой стимуляции (т.е. «снизу»), так и по



команде вышестоящих центров (т.е. «сверху»). При этом в синаптическую щель выделяются нейросекреторные соединения (эндорфины), которые активизируют опиатные рецепторы, тем самым блокируя болевую передачу [112].

Биогенные амины (БА) также принимают участие и в возникновении воспалительных реакций. Имеются сведения о роли нейромедиаторов гистамина и серотонина в регуляции воспалительных процессов. Изучению серотонинергической системы и ее периферического звена в кровеносном русле у пациентов с герпетической инфекцией посвящены единичные экспериментальные работы. Был исследован уровень серотонина и гистамина и систем их инактивации в периферической крови у беременных женщин с хронической герпес-вирусной инфекцией в стадии обострения и в клинической ремиссии, установлено, что при обострении происходит повышение содержания серотонина и гистамина с одновременным снижением активности моноаминоксидазы и диаминоксидазы в I и III триместрах беременности [3]. Также изучено влияние серотонина и цитокинов на жирнокислотный состав в периферической крови 30 беременных, перенесших в III триместре гестации обострение герпес-вирусной инфекции. Установлено, что в основе механизмов нарушения жирнокислотного обмена у беременных при обострении герпес-вирусной инфекции лежит увеличение антигенной нагрузки вируса простого герпеса. При этом усиливается в 2,6 раза синтез серотонина, определяющего формирование противовоспалительного ответа и гиперпродукцию макрофагами цитотоксических количеств фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) в 3,8 раз, интерлейкина -1(IL-1) в 3,6 раз, интерферона (INF $\gamma$ ) в 3,5 раз [29]. По мнению ряда авторов [49] определенная роль в активации вирусной инфекции, в том числе герпеса, принадлежит гормональным изменениям, проходящим в организме беременной женщины. Согласно другим литературным данным [27, 28] вирус герпеса, находящийся в клетках паравертебрального сенсорного ганглия под влиянием «пускового фактора»

активируется и перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки, где реплицируется. В результате этого происходит поражение нервных структур и механизмов нейрогуморальной регуляции, возникают расстройства, охватывающие обменные процессы, в том числе гормональные и нейромедиаторные.

Серотонинергическая нейромедиаторная система является одной из активно функционирующих нейротрансмиттерных систем, обеспечивая множественные физиологические эффекты, и принимая участие в патогенезе многих патологических состояний, о чем свидетельствует анализ литературы.

Серотонину придается существенное значение, как в нервной регуляции функции иммунной системы, так и в центральной регуляции болевой чувствительности за счет вовлечения серотонинергических рафостриарной и рафогипоталамической систем [7, 8, 52]. Однако, при острых герпетических ганглионевритах и постгерпетической невралгии его роль до сих пор не изучена.

### **1.3. Роль амантадинов в лечении нейромедиаторных нарушений при постгерпетической невралгии**

Риск развития ПГН существенно уменьшается при раннем назначении противовирусных препаратов (не позже 72 ч от начала высыпаний) и обеспечении адекватного обезболивания в остром периоде герпетической инфекции [70, 115, 136]. За последние десятилетия разработано и внедрено в практику несколько противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью [62]. Если противовирусные препараты назначены в течение 72 ч от начала герпетических высыпаний, то они проявляют наивысшую активность [156, 157]. Раннее начало лечения опоясывающего герпеса может предотвратить развитие постгерпетической невралгии, а также способствовать ее скорейшему разрешению, что доказывают результаты

нескольких рандомизированных контролируемых испытаний [26, 221]. Целенаправленное назначение противовирусных препаратов с современных позиций заключается как в купировании острых симптомов заболевания, так и в возможности контроля над рецидивами, уменьшения их тяжести и частоты, что, в конечном итоге, приведет к улучшению качества жизни [51].

В настоящее время известно, что Амантадина сульфат (ПК-Мерц) является высокоселективным антагонистом NMDA-рецепторов, препятствует их гиперстимуляции, подавляя возбуждающую трансмиттерную систему [40]. Убедительные доказательства о роли индукции генной экспрессии NMDA-рецепторов в генерации хронической боли позволили получить исследования последних лет [186]. Добавим к этому, что сегодня очевидно участие стрессорных факторов в дисфункции корковых ноцицептивных центров [44]. Снижение порога болевого восприятия, которое многие авторы называют гиперсенсibilизацией [170]. NMDA- рецептор представляет собой целый рецепторно-ионофорный комплекс, включающий в себя: сайт специфического связывания медиатора (L-глутаминовой кислоты); регуляторный или коактивирующий сайт специфического связывания глицина; аллостерические модуляторные сайты, расположенные на мембране и в ионном канале. Глицин усиливает ответы NMDA- рецептора, увеличивая частоту открывания канала. При полном отсутствии глицина рецептор не активируется L-глутаматом [184]. Активация глутаматных рецепторов считается универсальным патохимическим процессом, вызывающим повреждение нервной клетки при целом ряде патологических состояний [40, 74]. На нейронные NMDA-рецепторы амантадина сульфат (ПК-Мерц) воздействует как неконкурентный антагонист и блокирует передачу патофизиологических глутаматергических импульсов (Göbel,1997). Амантадины улучшают высвобождение дофамина из пресинаптических терминалей (прямое дофаминергическое действие) вследствие слабой прямой стимуляции дофаминовых рецепторов и влияют на обратный захват

его из синаптической щели, блокируя моноаминоксидазу и повышая уровень бета-эндорфина / бета-липотропина, а также обладают серотонинергическим и норадренергическим действием [150, 184, 152]. Препараты этой группы имеют мягкое антихолинергическое и анфетаминоподобное действие [150, 198, 201]. Получены данные об иммуномодулирующем действии амантадинов *in vitro* в виде увеличения продукции интерлейкина -2 и гамма-интерферона с приближением их значений к нормальным величинам [222].

В результате исследований Maass (1991), Тихонова Е.П. (2008) по изучению влияния амантадина сульфата на купирование болевого синдрома в остром периоде ОГ был сделан вывод о его эффективности и безопасности. Суточная доза сульфата амантадина составляет 200 – 400 мг внутривенно, то есть один флакон инфузии ПК-Мерц 1-2 раза в день, введение должно проводиться в течение трёх часов (55 капель в минуту). Средняя продолжительность инфузионной терапии составляет 7 дней. Данный препарат наиболее перспективен среди пациентов старше 50 лет с сильной нейропатической болью в остром периоде ОГ и риском развития ПГН. Инфузионные вливания сульфата амантадина (ПК-Мерц) являются исключительно эффективными, даже в упорных случаях. Полагают, что механизм действия ответственен за клиническую эффективность амантадина сульфата при зостерной боли за счёт подавления чрезмерной глутаматергической стимуляции и его свойств как антогониста NMDA-рецепторов влиять на феномен "нервного возбуждения" (Quack,1994). Следует отметить, что серьёзные побочные эффекты при применении амантадина сульфата возникают очень редко и в подавляющем большинстве случаев не требуют отмены препарата [201]. Терапия сульфатом амантадина позволяет снимать болевые ощущения, как при опоясывающем герпесе, так и при постзостерной невралгии (Göbel,1997). 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 [16].

Однако, влияния амантадина сульфата (ПК-Мерц) на количественные показатели серотонина сыворотки и тромбоцитов периферической крови у пациентов в остром периоде ОГ и при ПГН ранее не проводилось, поэтому это стало одной из задач нашей работы.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика групп наблюдения

Объектом для исследования послужили 59 жителей города Перми и Пермского края с опоясывающим герпесом, находящихся на момент обследования в остром периоде. Критериями **включения** являлись: женщины и мужчины, которые предъявляли жалобы в соответствии с основными клиническими симптомами типичными для острого периода опоясывающего герпеса (диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины), информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии **исключения** из исследования:

- 1) указание в анамнезе на значимую соматическую патологию;
- 2) инфицированные ВИЧ;
- 3) онкологические больные;
- 4) отсутствие мотивации к исследованию.

Среди обследованных было 20 мужчин и 39 женщин в возрасте 19-83 лет (средний возраст  $58,9 \pm 16,4$  лет). Распределение пациентов по возрастным группам представлено в таблице 1.

**Таблица 2.1**

Распределение больных по возрастному критерию больных основной группы.

Возраст больных	Количество пациентов	
	Абс.	%
До 30 лет	4	6,7
31- 40	5	8,5
41 –50	5	8,5
51- 60	8	13,6
61-70	20	33,9

После 70 лет	17	28,8
--------------	----	------

Как видно из таблицы 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.

По полу пациенты распределились следующим образом: 39 женщин, что составило 66,1% от общего числа, 20 мужчин, что составило 33,9% (рис.1).

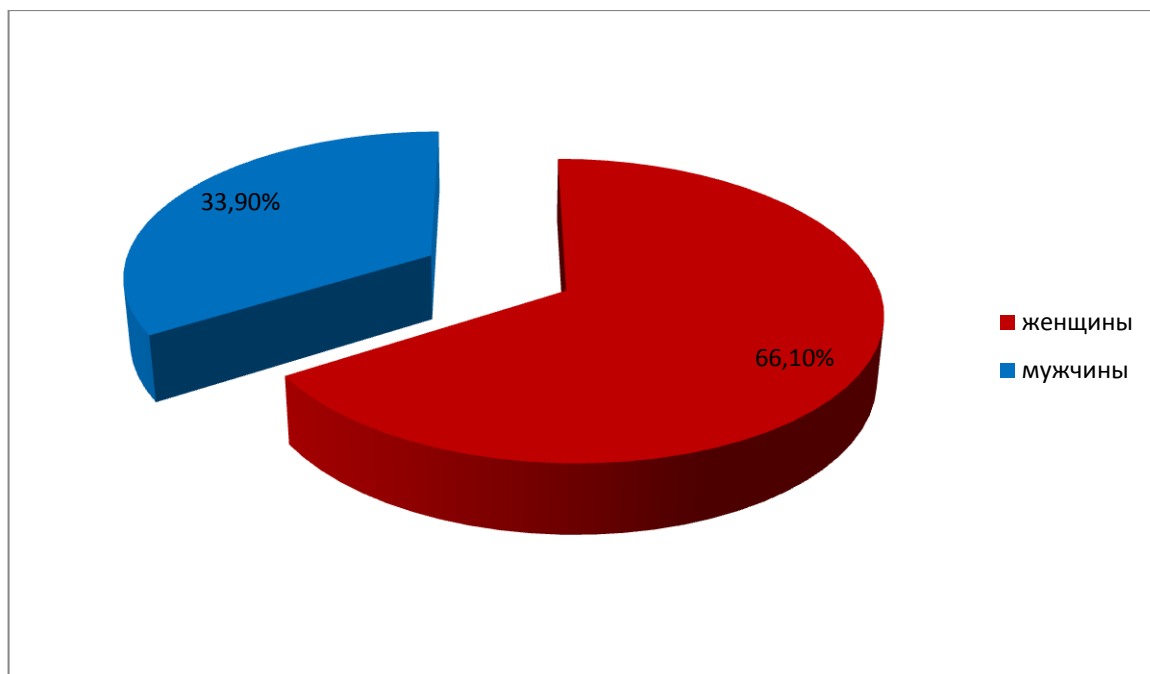


Рис. 1. Распределение пациентов по полу

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% (Таб. 2.2.)

Таблица 2.2

Субъективные «этиологические факторы» ОГ

Провоцирующие факторы, предшествующие заболеванию	Количество больных n (%)
Переохлаждение	31(52,5%)
Перенесенные ОРВИ	12 (20,3%)
Психоэмоциональная нагрузка	5 (8,5%)
Без предшествующих факторов	11 (18,6%)

Таким образом, среди основных причин, которые предшествовали возникновению ОГ, являлось переохлаждение и перенесенные ОРВИ у 43 пациентов (72,9%).

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. Парестезиями боль сопровождалась у 45 (76,2%) пациентов.

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



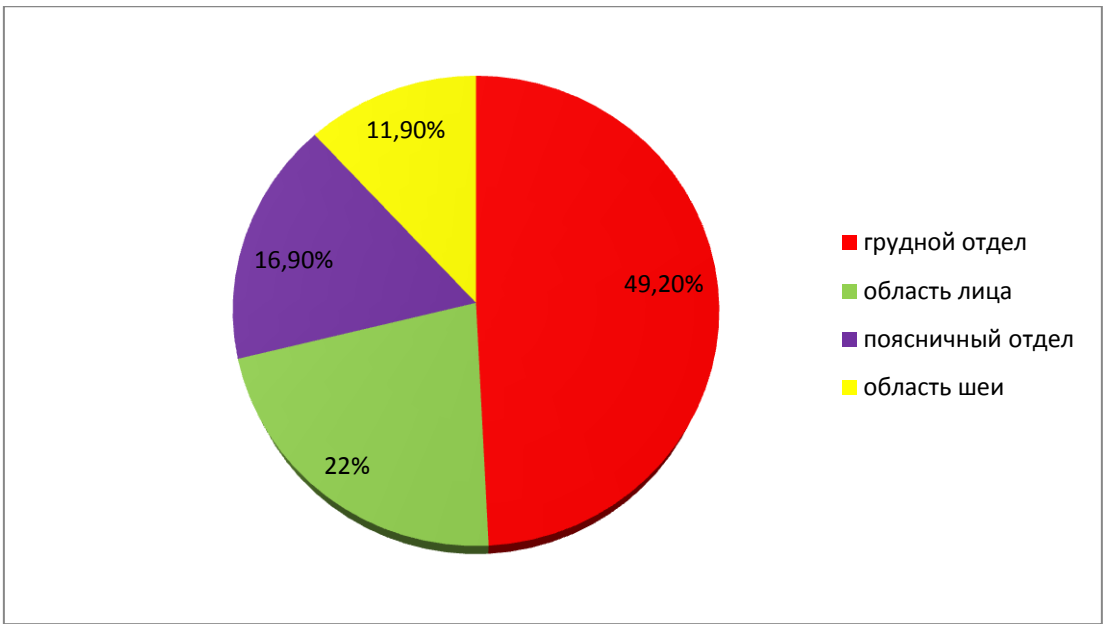


Рис. 2. Распределение пациентов по локализации ОГ.

Пациенты обследованы в остром периоде ОГ. Длительность заболевания на момент осмотра составила  $5,57 \pm 3,09$  дней.

Дизайн исследования представлен на *Рис. 3*

Пациенты в остром периоде опоясывающего герпеса n=59

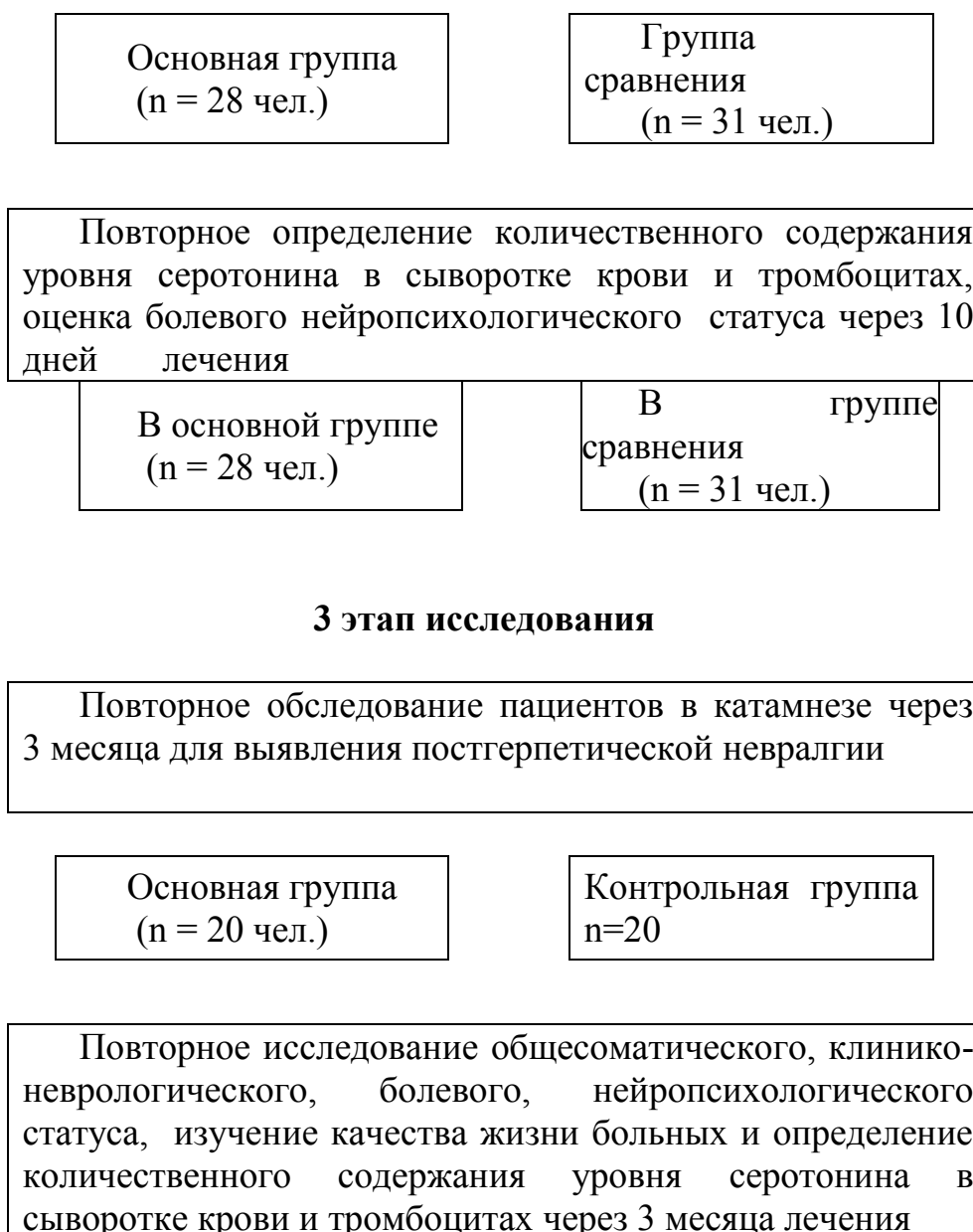
Группа пациентов  
с ганглионевритом  
n = 59

Контрольная  
группа  
n=20

Первичное комплексное исследование общесоматического, клинико-неврологического, болевого, нейропсихологического статуса, изучение качества жизни больных и определение количественного содержания уровня серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови до лечения

### 2 этап исследования

Проведение медикаментозного лечения препаратом ПК-Мерц (амантадина сульфат) в течение 10 дней наряду с противовирусной терапией



*Рис.3. Дизайн исследования.*

Группу контроля составили 20 здоровых лиц, аналогичных по возрасту и полу, не страдающих болевым синдромом.

## **2.2. Методы обследования больных**

Обследование больных в остром периоде ОГ проводилось лично нами на базе ГБУЗ ПК ПККИБ г. Перми. У всех пациентов уже был поставлен до нашего обследования диагноз «Опоясывающий герпес». Наряду с

клиническим обследованием был исследован неврологический статус, критически изучен феномен невропатического болевого синдрома, качество жизни, психовегетативный статус с использованием стандартизированных оценочных шкал и количественное содержание серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови у больных в остром периоде опоясывающего герпеса.

### **2.2.1. Методы исследования болевого синдрома**

Боль – это субъективное явление, поэтому на сегодняшний день не существует объективных унифицированных способов её диагностики. Тем не менее, для оценки болевого синдрома используется минимальный объем стандартных диагностических тестов. В ходе нашего исследования больным проводилась оценка интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также оценка достоверности наличия невропатического компонента болевого синдрома по опросникам PainDetect и DN4.

Выраженность болевого синдрома у больных оценивалась по визуально-аналоговой шкале (VAS - Visual Analogue Scale) боли [20, 127, 136]. **Визуальная аналоговая шкала (VAS - Visual Analogue Scale) (Huskisson E.C., 1974) [5, 55]** - является достаточно чувствительным субъективным методом для количественной оценки боли. Представляет собой прямую линию длиной 10 см, начало которой соответствует отсутствию боли – «боли нет». Конечная точка на шкале отражает невыносимую мучительную боль – «нестерпимая боль». Пациенту предлагается сделать отметку на этой линии, соответствующую интенсивности испытываемых им болей в данный момент. Расстояние между началом линии «болей нет» и сделанной больным отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на визуальной аналоговой шкале соответствует одному баллу. Как правило, все пациенты легко осваивают ВАШ и правильно пользуются ею.

Опросник PainDetect [9, 14, 124] был разработан и валидизирован в Германии. Объединяет в себе схему распределения болевых расстройств в виде картинки со шкалой ВАШ и вопросником, направлен на выявление спонтанных и вызванных симптомов нейропатической боли [124]. Опросник позволяет отслеживать динамику боевого синдрома; его чувствительность равна 83% [1]. При помощи рисунка оценивается характер течения боли: продолжительные боли с легкими приступами, продолжительные боли с болевыми приступами, болевые приступы с отсутствием боли между приступами, болевые приступы с продолжающимися болями между приступами. Опросник достаточно полно отражает все возможные параметры боли и позволяет наглядно отслеживать картину болевого синдрома в динамике. Сумма баллов более 19 означает вероятное наличие у больного нейропатического компонента боли. От 13 до 18 показания не однозначны, однако болевой компонент имеет место быть.

**Опросник DN4** был разработан во Франции для широкого использования практическими врачами. Валидность вопросника DN4 была подтверждена многими исследованиями [1, 14]. Опросник предназначен для выявления нейропатической боли. Он состоит из двух блоков: первый блок включает в себя 7 вопросов – заполняются на основании опроса пациента, второй блок – 3 вопроса – на основании клинического осмотра пациента. Первый блок опросника позволяет оценить позитивные сенсорные симптомы, такие, как спонтанную боль, парестезии и дизестезии. Второй блок опросника позволяет оценить аллодинию и негативные сенсорные симптомы. Все 10 вопросов касаются характерных клинических характеристик нейропатической боли [99]. В результате анкетирования и неврологического анализа подсчитывается суммарный балл (то 0 до 10). Боль оценивают как нейропатическую при сумме баллов не менее 4.

## 2.2.2. Методы исследования психоэмоционального статуса

Психометрическое тестирование включало в себя госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) [229], шкалу депрессии Бека [92], шкалу самооценки тревоги Спилбергера-Ханина [71] и оценку качества жизни по опроснику MOS SF-36.

**Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS)**, разработанная Zigmond A. и Snaith R. P. в 1983 году для оценки тяжести тревоги и депрессии у пациентов в условиях общей медицинской практики [91, 218]. Опросник обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств: тревоги и депрессии. При формировании шкалы авторы исключали симптомы депрессии и тревоги, которые могли быть интерпретированы как проявление соматического заболевания (например – головные боли, головокружение и т.д.). Шкала составлена из 14 пунктов, обслуживающих 2 подшкалы: «тревога» и «депрессия». Пункты субшкалы тревоги составлены на личном клиническом опыте авторов шкалы и на основе соответствующей секции стандартизированного клинического интервью Present State Examination и отражают преимущественно психологические проявления тревоги. Пункты субшкалы депрессии отобраны из списка часто встречающихся жалоб и симптомов, отражающих в основном ангедонический компонент депрессивного расстройства. Каждому пункту соответствуют 4 варианта ответа, которые отражают градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации данных результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (тревога и депрессия), при этом выделяется три области значений: 0-7 – норма; 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия. По данным рандомизированных

исследований шкала обладает высокой чувствительностью и специфичностью вне зависимости от возраста пациента [80].

**Шкала депрессии Бека (BDI)** разработана на основе клинических наблюдений А.Т. Беком в 1961 году, позволивших выявить ограниченный набор наиболее часто встречающихся и значимых симптомов депрессии, а также наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб [92]. Включает в себя 21 пункт, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния. Возможна расшифровка отдельных симптомов депрессии, а также интерпретация суммарного балла по всем категориям:

0 - 9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов;

10 - 15 баллов – легкая депрессия (субдепрессия);

16 - 19 баллов – умеренная депрессия;

20 – 29 выраженная депрессия (средней тяжести);

30 - 62 балла – тяжелая депрессия.

Поскольку у больных с нейропатическим болевым синдромом выражен тревожный синдром, поэтому в дополнение к госпитальной шкале использовался **опросник Спилбергера – Ханина**. Методика измерения тревожности как состояния, и как личностного свойства разработана Ч.Д. Спилбергом, была адаптирована в русском переводе Ю.Л. Ханиным. Тест является информативным и надежным способом самооценки уровня тревожности на данный момент (реактивная тревожность) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека) [56]. Опросник состоит из двух частей, оценивающих отдельно реактивную (РТ, высказывания № 1-20) и личностную (ЛТ, высказывания № 21-40) тревожность. РТ характеризуется беспокойством, нервозностью, напряжением, вызванных какой-либо конкретной ситуацией. ЛТ отражает устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций, как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги,

относительно стабильно и не связано с ситуацией, поскольку является свойством личности.

Показатели РТ и ЛТ подсчитываются по формулам:

$$РТ = \sum 1 - \sum 2 + 50,$$

где  $\sum 1$  - сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 3, 4, 6, 7, 9, 13, 14, 17, 18;  $\sum 2$  - сумма остальных зачеркнутых цифр по пунктам 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 19, 20;

$$ЛТ = \sum 1 - \sum 2 + 35,$$

Где  $\sum 1$  - сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 22, 23, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40;  $\sum 2$  - сумма остальных зачеркнутых цифр по пунктам 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Интерпретировать результат можно следующим образом: до 30 – низкая тревожность; 31 - 45 – умеренная тревожность; 46 и более высокая тревожность.

### 2.2.3. Количественная оценка качества жизни

Качество жизни оценивалось при помощи опросника **MOS SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey)** [25, 224], был разработан в 1992 году докторами John E. Ware и Cathy Donald Sherbourne, который отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья. MOS SF-36 состоит из 36 вопросов, группирующихся в восемь шкал:

1. **Физическое функционирование** (*Physical Functioning - PF*), отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, подъем по лестнице, ходьба, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием здоровья.

2. **Ролевое функционирование** (*Role-Physical Functioning- RP*) характеризует влияние физического состояния на повседневную ролевую

деятельность (работу, выполнение будничной деятельности). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. **Интенсивность боли** (*Bodily pain - BP*) и влияние её на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. **Общее состояние здоровья** (*General Health - GH*) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. **Жизненная активность** (*Vitality - VT*), подразумевает ощущение себя полным энергии и сил или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. **Социальное функционирование** (*Social Functioning - SF*), определяется степенью, в которой физическое и эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением эмоционального и физического состояния.

7. **Эмоциональное состояние** (*Role- Emotional - RE*) влияет на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества её выполнения и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. **Психическое здоровье** (*Mental Health - MH*) характеризует настроение (наличие тревоги, депрессии, общий показатель положительных эмоций). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о наличии тревожных,



депрессивных переживаниях, психическом неблагополучие [Недошивин А.О., Кутузова А.Э.,Петрова Н.Н и др. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью// Сердечная недостаточность: Том 1/№ 4/2000].

Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100, где 100% представляет полное здоровье [224]. Для каждого показателя определено минимальное, максимальное значения и возможный диапазон значений (табл. 2.3.).

*Таблица 2.3.*

*Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36.*

Показатели	Вопросы	Минимальн. и максимальное значения	Возможн. диапазон значений
Физическое функционирование (PF)	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к.	10 – 30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP)	4а, 4б, 4в, 4г.	4 – 8	4
Боль (P)	7, 8.	2 – 12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5 – 25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и.	4 – 24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10.	2 – 10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в.	3 - 6	3

Психологическое здоровье (МН)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5 – 30	25
----------------------------------	------------------------	--------	----

Упрощенная формула вычисления значений (для каждого показателя в отдельности, учитывая перекодировку в ряде вопросов): [ (реальное значение показателя) – (минимально возможное значение показателя) ] : (возможный диапазон значений) \*100 [25].

Шкалы группируются в два интегральных параметра: «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» [223]. Физический компонент здоровья (Physical health – PH) включает шкалы PF, RF, P, GH. Психологический компонент здоровья (Mental Health - MH) включает шкалы VT, RE, SF, MH. Для подсчета показателей использовались алгоритмы, разработанные Ware J. E., et al., 1994 [224].

1) Определяются Z-значения по восьми шкалам опросника по формулам:

$$PF-Z = (PF - 84,52404) / 22,89490$$

$$RP-Z = (RP - 81,19907) / 33,797290$$

$$BP-Z = (BP - 75,49196) / 23,558790$$

$$GH-Z = (GH - 72,21316) / 20,16964$$

$$VT-Z = (VT - 61,05453) / 20,86942$$

$$SF-Z = (SF - 83,59753) / 22,37642$$

$$RE-Z = (RE - 81,29467) / 33,02717$$

$$MH-Z = (MH - 74,84212) / 18,01189$$

2) Подсчитывается значение показателя «Физический компонент здоровья (PH)» по формуле:  $PH_{sum} = (PF-Z * 0,42402) + (RP-Z * 0,35119) + (BP-Z * 0,31754) + (SF-Z * -0,00753) + (MH-Z * -0,22069) + (RE-Z * -0,19206) + (VT-Z * 0,02877) + (GH-Z * 0,24954)$   $PH = (PH_{sum} * 10) + 50$

3) Подсчитывается значение показателя «Психический компонент здоровья (MH)» по формуле:  $MH_{sum} = (PF-Z * -0,22999) + (RP-Z * -0,12329)$

$$+ (BP-Z * -0,09731) + (SF * 0,26876) + (MH-Z * 0,48581) + (RE-Z * 0,43407) + (VT-Z * 0,23534) + (GH-Z * -0,01571) PH = (MHsum * 10) + 50.$$

#### **2.2.4. Оценка астенических расстройств**

**Субъективная шкала оценки астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory)** была разработана в 1995 году Smets E.M., Garssen B., Bronke B., et al. Позволяет получить субъективную количественную оценку общей тяжести астении и её различных аспектов. Шкала состоит из 20 пунктов, отражающих разные составляющие астенического расстройства: общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации, психическую астению. Каждое утверждение оценивается от 0 до 5 баллов. Шкала оценивается суммой баллов отдельных составляющих её пунктов и может варьировать в интервале от 0 до 25. При сумме больше 12 баллов по одной шкале и при общей сумме баллов более 60 – астения считается значимой.

#### **2.2.5. Количественное определение концентрации серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах**

Концентрация серотонина в сыворотке венозной крови и тромбоцитах определялась с помощью иммуноферментного твердофазного анализа [87, 96, 140, 163, 164, 187]. Данный метод является высокоэффективным и точным [164].

Материалом для исследования серотонина сыворотки крови служила венозная негепаринизированная кровь больных в остром периоде опоясывающего герпеса, взятая утром, натощак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Для получения сыворотки образцы крови центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут при комнатной

температуре, а затем замораживали при температуре не менее -20 градусов по Цельсию и хранили 4-6 месяцев.

Материалом для исследования серотонина в тромбоцитах служила кровь из локтевой вены, взятая утром натощак, в пластиковые пробирки с добавлением в них ЭДТА и цитратом в качестве антикоагулянта в стерильных условиях в количестве 5 мл. Образцы центрифугировали при комнатной температуре в течение 10 минут при 200 об/минуту. 100 мкл супернатанта (PRP), представляющего собой обогащенную тромбоцитами плазму, отбирают в центрифужную пробирку. Добавляют 900 мкл физраствора и центрифугируют с охлаждением 4 градуса по Цельсию в течение 10 минут при 4500 об/минуту. Супернатант убирают, а к осадку тромбоцитов добавляют 200 мкл бидистиллированной воды. Полученные таким путём образцы, содержащие лизированные тромбоциты. Хранят замороженными при температуре – 20 градусов по Цельсию в течение нескольких недель, при этом концентрация в них серотонина не изменяется. Данные действия были выполнены нами самостоятельно.

Для определения концентрации серотонина (нг/мл) сыворотки крови и тромбоцитов основной группы и группы контроля использовался набор для иммуноферментного анализа Серотонин ИФА (Serotonin ELISA), содержащий все необходимые реагенты для проведения количественного содержания серотонина в сыворотке крови, тромбоцитах, лишенной тромбоцитов плазме крови, спинномозговой жидкости, моче, тканевых гомогенатах и супернатантах клеточных культур; производитель данной тест-системы Labor Diagnostica Nord GmbH & Co. KG, Nordhorn, Germany. Тест Серотонин ИФА представляет собой конкурентный твердофазный метод иммуноферментного анализа на микропланшетах. Серотонин иммобилизован на поверхности лунок микропланшета (твёрдой фазе). Подготовленные образцы к анализу, а именно, дериватизацию серотонина в ацилсеротонин, совмещают с разведением образца и производят путём инкубации образца с «Ацилирующим Реагентом». Биотинилированный и

небиотинилированный антиген конкурируют за ограниченное количество центров связывания специфических антител к серотонину. Количество биотинилированного антигена обратно пропорционально концентрации анализируемого вещества в Образце. После установления равновесия не связавшийся антиген и не связавшиеся комплексы антиген-антитело удаляются промывкой. Оставшийся биотинилированный антиген, связавшиеся с серотонином, метят антителами к биотину, конъюгированными с щелочной фосфатазой. Расчет результатов осуществляется с помощью прибора планшетного спектрофотометра после проведения ферментативной реакции с субстратом, п-нитрофенилфосфатом. В исследуемых образцах концентрацию антигена рассчитывают путем экстраполяции полученных данных на калибровочный график, построенный по результатам анализа с серией Стандартов, с помощью которого определяется концентрация серотонина в нашем случае в сыворотке крови и тромбоцитах (расчет производится автоматически).

Данное исследование было выполнено на базе медицинской лаборатории МЕДЛАБ ЭКСПРЕСС. За сотрудничество и возможность выполнения иммуноферментных реакций для определения количественного содержания сывороточного и тромбоцитарного серотонина выражаем искреннюю благодарность заведующей Светлане Викторовне Шевченко и сотрудникам лаборатории, а именно Ольге Юрьевне Ненашевой.

### **2.3. Методы лечения в остром периоде опоясывающего герпеса**

В процессе работы с пациентами проведено открытое, сравнительное, рандомизированное исследование эффективности курса применения препарата ПК-Мерц (Амантадин сульфат). В связи с чем, больные были разделены на две группы. Пациенты не были информированы о принадлежности к группе, но были информированы о задачах и дизайне исследования. 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 (Амантадин 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 течение всего срока пребывания в стационаре. Группы были сопоставимы по исследуемым параметрам. Терапевтическая эффективность ПК-Мерца (Амантадина сульфата) оценивалась на основании сроков длительности болевого синдрома в остром периоде ОГ и профилактике возникновения в катамнезе постгерпетической невралгии.

#### **2.4. Клинико-психологическая характеристика и количественное содержание серотонина в тромбоцитах и сыворотке крови у здоровых добровольцев (группа контроля)**

Группу контроля в нашем исследовании составили 20 практически здоровых добровольцев, аналогичных по полу и возрасту, не страдающих болевым синдромом (для скрининга использовались все ранее описанные психометрические показатели, которые не выходили за рамки установленных нормативных показателей).

В группе контроля было 10 мужчин и 10 женщин в возрасте 20 - 81 года, средний возраст 53,4 года. Как видно из табл. 2.4., группа контроля и основная группа находились в одной возрастной категории.

Таблица 2.4

*Возраст больных с ОГ и группы контроля*

Группа, n	Группа контроля	Больные с ОГ	p
Средний возраст, лет	53,40±14,74	58,9±16,46	P<0,10

Психометрический статус здоровых добровольцев, составивших группу контроля (табл. 2.5) выявил следующие средние показатели: по шкале депрессии Бека – 4,2±1,9 балла, что является показателем отсутствия депрессивных проявлений. Тревога по госпитальной шкале составила 4,8±2,5, депрессия – 3,05±1,9 баллов, что является показателем отсутствия депрессии и тревоги. Опросник Спилбергера – Ханина выявил умеренную степень РТ (32,6±2,9 балла) и ЛТ – (37,1±3,9 балла). При оценке астенических расстройств по различным аспектам астении получены следующие показатели: общая астения – 8,1±1,3 балла; физическая астения - 6,1±1,3 балла, пониженная активность – 6,8±1,1 балла, снижение мотивации - 4,5±0,8 балла, психическая астения – 6,7±1,3 балла, что говорит об отсутствии астенических расстройств.

При изучении качества жизни выявлены следующие показатели:

- физическое функционирование – 80,25±14,64 балла;
- ролевое функционирование – 62,50±35,81 балла;
- интенсивность боли – 71,50±10,39 балла;
- общее здоровье – 66,65±9,55 балла;
- жизнеспособность – 56,75±15,15 балла;
- социальное функционирование – 66,77±19,59 балла;
- эмоциональное функционирование – 67,80±33,45 балла;
- психологическое здоровье – 57,37±14,71 балла;
- физический компонент здоровья – 44,98±3,77 балла;
- психический компонент здоровья – 50,27±5,20 балла.

По всем показателям были выявлены значимые отличия от группы пациентов в остром периоде ОГ.

У контрольной группы содержание серотонина в сыворотке периферической крови составило в среднем **244,60±41,69** нг/мл, в тромбоцитах в среднем **540,14±81,69** нг/мл.

Таблица 2.5.

Показатели психометрического статуса и концентрация гуморального серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах в контрольной группе

№	ФИО	Возраст (лет)	Шкала Бека (баллы)	HADS тревога/депрессия (баллы)	Реакт. тревога (баллы)	Личн. тревога (баллы)	Серотонин в сыворотке крови нг/мл	Серотонин в тромбоцитах нг/мл
1	<b>Е-в</b>	56	8	4/7	34	40		
2	<b>М-а</b>	55	3	0/2	31	32		
3	<b>М-а</b>	68	7	7/6	38	33	199,7	
4	<b>П-в</b>	66	6	7/4	36	40		
5	<b>Р-а</b>	52	6	5/1	34	40		
6	<b>С-в</b>	60	3	4/3	37	38	227,1	
7	<b>Т-а</b>	41	4	4/0	38	38	183,6	
8	<b>О-к</b>	66	2	4/2	28	32	199,6	
9	<b>Д-к</b>	37	4	1/2	28	32		242,4
10	<b>П-в</b>	20	1	7/4	31	34	199,6	
11	<b>М-в</b>	55	3	8/4	34	44	210,6	
12	<b>П-в</b>	67	5	6/4	34	42	248,9	
13	<b>З-в</b>	58	4	8/4	30	36		650,3
14	<b>З-а</b>	53	6	8/6	32	40	250,4	588,8
15	<b>Х-а</b>	30	3	2/4	32	38	254,1	426,7
16	<b>К-а</b>	44	3	7/6	31	36	264,8	
17	<b>А-х</b>	69	7	2/2	32	44	296,1	602,2
18	<b>И-н</b>	42	3	4/2	31	32	296,4	447,9
19	<b>Г-а</b>	48	2	4/0	30	37	291,6	522,7
20	<b>М-в</b>	81	4	2/0	31	34	301,6	



Среднее значение	53,4 ± 14,7	4,2	4,8/3,0	32,6	37,1	244,6	540,1
------------------	-------------	-----	---------	------	------	-------	-------

## 2.5. Статистические методы обработки

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакета программ «Statistica-6» [6, 58] фирмы StatSoft Inc. и «Excel». При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывали современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях [58]. Данные обследования пациентов были внесены в таблицу программы «Statistica-6», включая результаты клинического осмотра, данные тестирования, лабораторных методов исследования. Тип распределения признака определяли с использованием вероятностного калькулятора программы «Statistica-6». Рассчитывались показатели: среднее значение (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ). При анализе распределения выборки выявлено, что распределение было отлично от нормального, в связи с этим при статистической обработке полученных результатов исследования использовались непараметрические методы описательной и сравнительной статистики. 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.

### ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕВОГО, ПСИХОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ СЕРОТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ТРОМБОЦИТАХ БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

#### 3.1 Особенности болевого синдрома у больных в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения

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 (рис. 3.1).

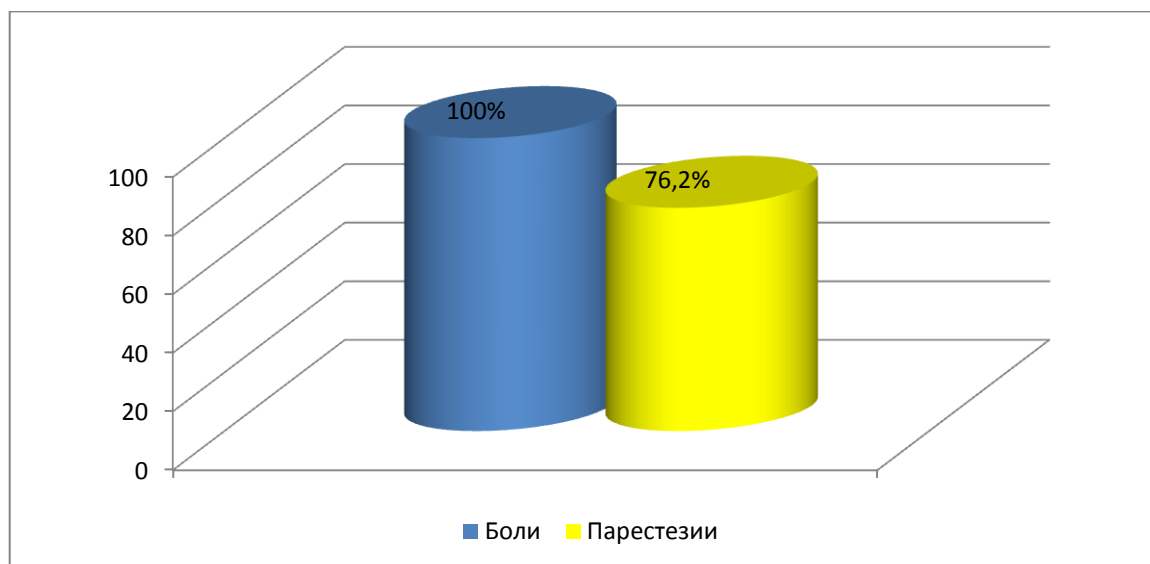
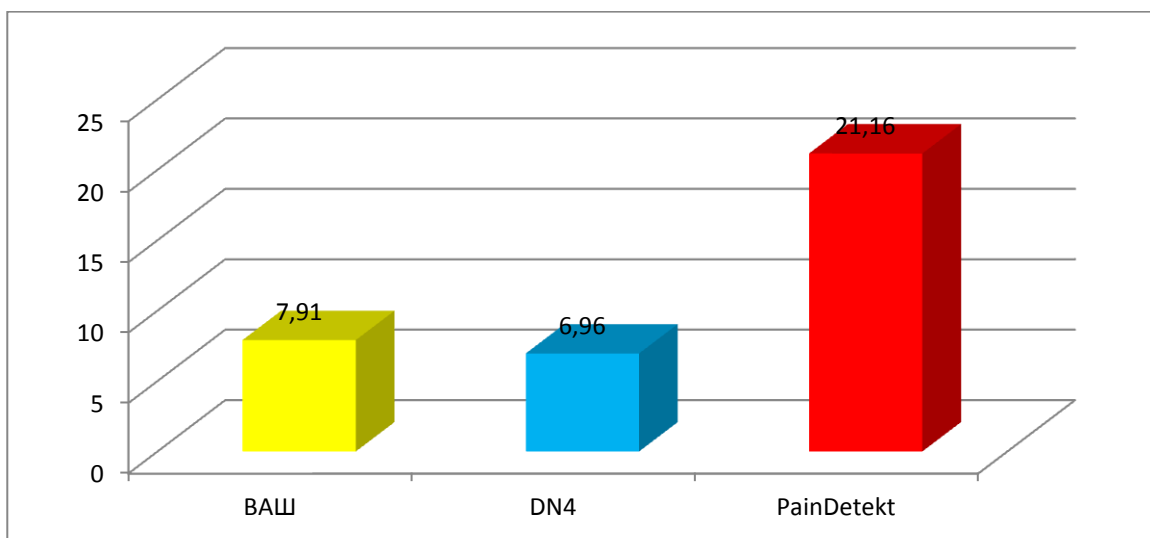


Рис.3.1. Жалобы больных в остром периоде ОГ до лечения.

Показатели выраженности боли у пациентов с острым герпетическим ганглионевритом до лечения по ВАШ составили  $7,91 \pm 1,47$  балла, что

отражает достаточно высокую интенсивность боли. По опроснику DN4 невропатический характер боли на момент обследования наблюдался у всех больных (100% случаев), средний балл был  $6,96 \pm 1,25$ . Показатели выраженности боли по опроснику PainDetect составили  $21,16 \pm 5,86$  балла, что говорит о наличии невропатического болевого компонента в большинстве случаев (Рис.3.2). При анализе результатов по опроснику PainDetect получено, что у 40 пациентов (67,8%) в остром периоде ОГ боль носила невропатический характер (более 19 баллов).



*Рис.3.2. Среднее значение выраженности болевого синдрома по шкалам ВАШ, PainDetect, DN-4 до лечения.*

Согласно результатов опросника DN4 среди 59 пациентов в остром периоде ОГ, при собеседовании было выявлено: ощущение жжения – у 54 пациентов (в 91,5% случаев); болезненное ощущение холода – у 9 пациентов (15,2%); ощущение как от ударов током – у 46 пациента (77,9%); пощипывание, ощущение ползания мурашек – у 44 пациентов (74,5%); покалывание – у 47 пациентов (79,6%); онемение – у 35 пациентов (59,3%); зуд – у 39 пациентов (66,1%). При осмотре обнаружены следующие объективные характеристики невропатической боли: пониженная чувствительность к прикосновению – у 16 пациентов (27,1%); пониженная чувствительность к покалыванию – у 51 пациента (86,4%); аллодиния - у 49 пациентов (83%). В нашем исследовании опросник DN4 оказался более

чувствительным и информативным в диагностике нейропатического компонента боли, чем опросник PainDetect.

При оценке болевого статуса в зависимости от пола достоверных различий не было выявлено (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 Зависимость болевого статуса в зависимости от пола в остром периоде ОГ до лечения

Шкала боли	Женщины (n=39) M±σ	Мужчины (n=20) M±σ	Достоверность различий, p <sup>M-W</sup>
ВАШ, баллы	8,07±1,51	7,60±1,39	p > 0,178
DN4, баллы	7,07±1,24	6,75±1,25	p > 0,824
PainDetect, баллы	22,00±5,96	19,55±5,44	p > 0,265

При оценке болевого статуса в зависимости от возраста (табл.3.2) лица старше 60 лет имеют место достоверно (p= 0,026) более высокие показатели выраженности боли по опроснику PainDetect (22,08±4,99) по сравнению с пациентами моложе 60 лет (19,63±6,93). По опроснику DN4 так же выявлены достоверно значимая (p= 0,033) разница, в группе пациентов старше 60 лет они были выше (7,24±1,16 против 6,50±1,26). По шкале ВАШ достоверных различий в двух сравниваемых группах выявлено не было, в обеих группах боль была интенсивной.

Таблица 3.2 Зависимость болевого статуса в зависимости от возраста в остром периоде ОГ до лечения

Шкалы	Возраст пациентов до 60 лет (n=22) M±σ	Достоверность, p <sup>M-W</sup>	Возраст пациентов после 60 лет (n=37) M±σ
ВАШ	7,54±1,59	0,252	8,13±1,37

опросник DN4	6,50±1,26	0,033	7,24±1,16
опросник PainDetect	19,63±6,97	0,026	22,08±4,99

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.

Таким образом, у большинства обследуемых нами пациентов в остром периоде ОГ имеются жалобы на наличие боли и парестезий, болевой синдром носит нейропатический характер. Интенсивность нейропатического болевого синдрома увеличивается с возрастом пациентов.

### **3.2. Эмоциональный статус и астения у больных в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения**

Средние значения показателей реактивной ( $55,67±11,29$ ) и личностной тревоги ( $44,99±9,60$ ) по опроснику Спилбергера-Ханина (рис.3.3.) выявили высокий уровень РТ и умеренную степень ЛТ, что достоверно ( $p=0,000$ ) превышало данные показатели в группе здоровых ( $32,6±2,96$  и  $37,1±3,95$  соответственно) (табл.3.5.). Высокий уровень тревожности констатирован у большинства исследуемых нами больных (соответственно 73% и 40%) (рис.3.3, а,б).

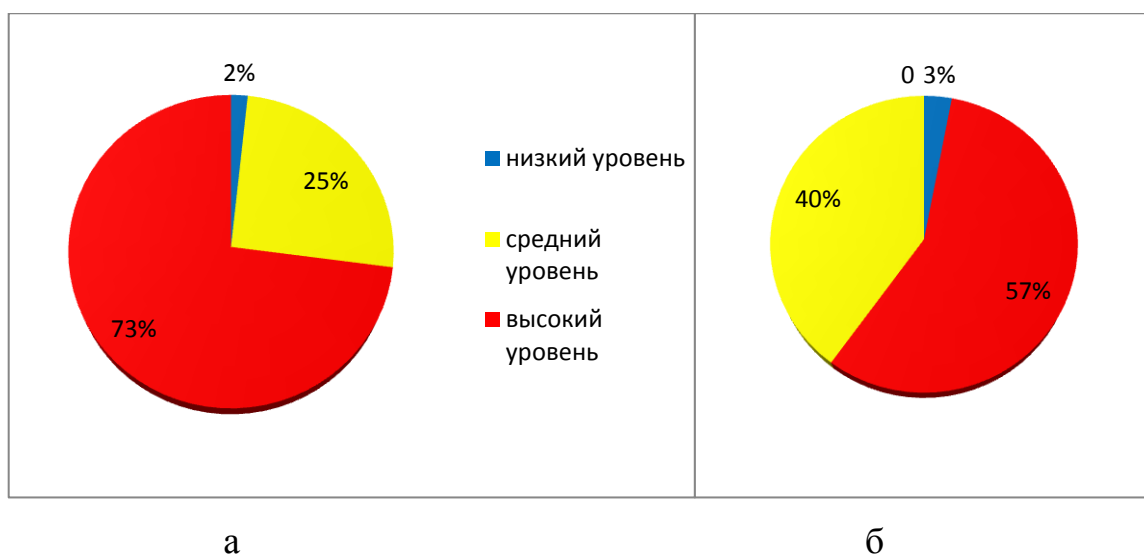


Рис.3.3.а,б. Распределение пациентов в остром периоде ОГ по уровню реактивной(а) и личностной (б) тревожности (тест Спилбергера-Ханина).

Среднее значение депрессии по шкале Бека у пациентов в остром периоде ОГ (рис.3.4.) составило  $17,94 \pm 7,88$ , что соответствует умеренной степени депрессии, что достоверно ( $p=0,000$ ) превышало аналогичный показатель в группе контроля ( $4,20 \pm 1,9$  балла) (табл.3.5.). По шкале Бека у 5 пациентов (8,5%) выявлено наличие клинической тяжелой депрессии, у 16 пациентов (27,1%) - выраженной депрессии, у 14 пациентов (23,7%) - умеренной, у 16 пациентов (27,1%) наличие легкой депрессии и только у 8 (13,5%) не наблюдалась расстройств депрессивного спектра.

Средние значения показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале (HADS) (рис.3.4.) выявили субклинически выраженную тревогу ( $9,79 \pm 4,01$ ) и депрессию ( $9,77 \pm 4,01$ ), что достоверно ( $p=0,000$ ) превышало данные показатели в группе здоровых ( $4,85 \pm 2,51$  и  $3,05 \pm 1,90$  соответственно) (табл.3.2.). Среди пациентов с ОГ у 15 (25%) не наблюдалась тревожных расстройств по госпитальной шкале, у 14 пациентов (24%) были субклинические проявления, у 30 пациентов (51%) – клинически выраженная тревога. При оценке депрессивных расстройств по госпитальной шкале у 18 пациентов (31%) они отсутствовали, у 15 пациентов (25%) были субклинически выраженными, у 26 пациентов (44%) – клинически выраженными.

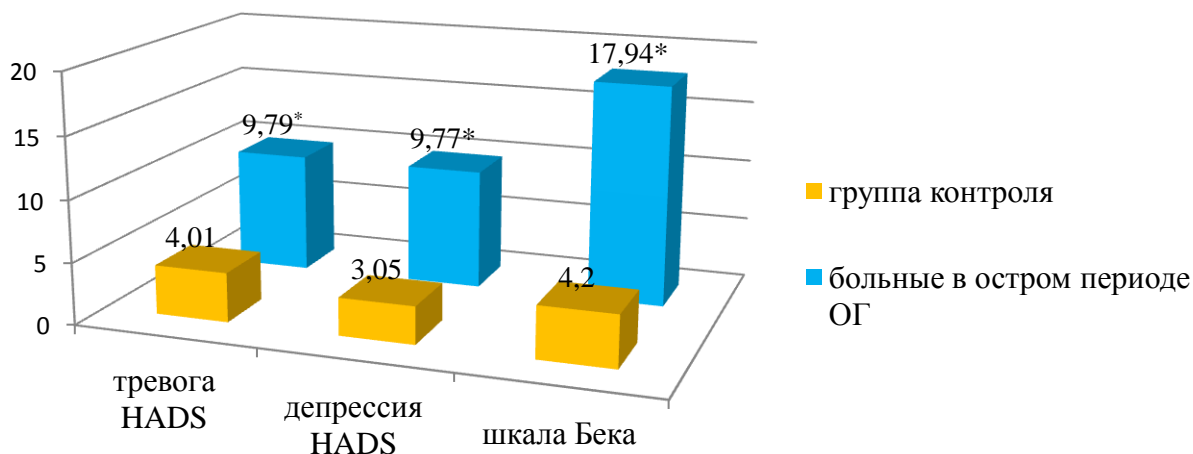


Рис.3.4. Показатели депрессии и тревоги по Госпитальной шкале (HADS) депрессии, по шкале Бека у больных в остром периоде ОГ до лечения в сравнении с группой контроля (\* -  $p < 0,001$ ).

Степень изменения астении по опроснику MFI-20 (рис.3.5.) имеет статистически более значимые различия по всем подшкалам в сравнении с группой здоровых ( $p=0,000$ )

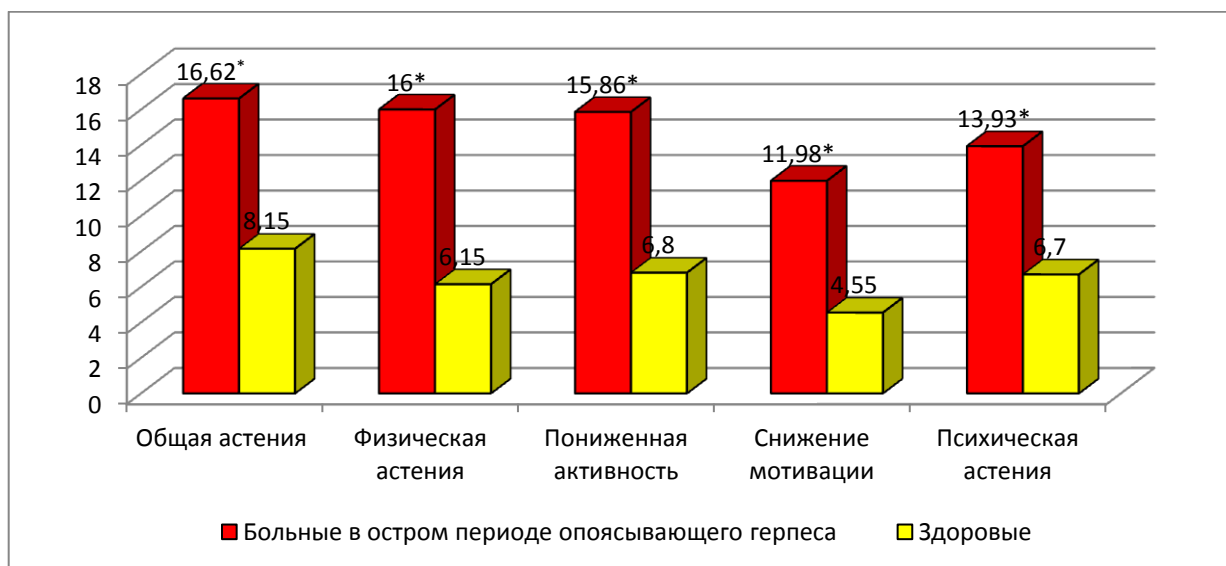


Рис.3.5. Ранжирование астении по подшкалам у больных в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения и лиц контрольной группы (\*-  $p < 0,001$ ).

Таблица 3.2. Показатели эмоционального статуса больных в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения в сравнении с группой контроля

Шкалы	Пациенты в остром периоде ОГ (M±σ) (n=59)	Достоверность, $p^{M-W}$	Здоровые лица группы контроля (M±σ) (n=20)
Шкала Бека, баллы	17,94±7,88	0,000	4,2±1,9
Опросник Спилбергера – Ханина (реактивная тревога), баллы	55,67±11,29	0,000	32,6±2,96
Опросник Спилбергера – Ханина (личностная тревога), баллы	44,49±0,64	0,000	37,1±3,95
Общая астения (MFI-20), баллы	16,62±3,7	0,000	8,15±1,3
Психическая астения (MFI-20), баллы	15,50±0,46	0,000	11,39±0,95
Физическая астения (MFI-20), баллы	16,0±3,58	0,000	6,15±1,3
Пониженная активность (MFI-20), баллы	15,86±3,63	0,000	6,8±1,19
Снижение мотивации (MFI-20), баллы	11,98±2,43	0,000	4,5±0,82
Тревога (Госпитальная шкала), баллы	9,79±4,01	0,000	4,85±2,51



Депрессия (Госпитальная шкала), баллы	9,77±4,01	0,000	3,05±1,90
---------------------------------------	-----------	-------	-----------

Анализ показателей эмоционального статуса в зависимости от стороны поражения опоясывающим герпесом показал статистически значимую зависимость ( $p=0,048$ ) по шкале психической астении (табл. 3.3.).

Таблица 3.3.

*Зависимость эмоционального статуса больных в остром периоде опоясывающего герпеса от стороны поражения до лечения*

Шкалы	Пациенты с левосторонней локализацией ОГ (M±σ) (n=29)	Достоверность, $p^{M-W}$	Пациенты с правосторонней локализацией ОГ (M±σ) (n=30)
Шкала Бека, баллы	17,41±9,14	0,595	18,46±6,55
Шкала тревоги Спилбергера (реактивная тревога), баллы	52,31±12,54	0,052	58,93±8,98
Шкала тревоги Спилбергера (личностная тревога), баллы	44,13±11,44	0,417	44,83±7,60
Общая астения (MFI-20), баллы	16,17±4,04	0,534	17,06±3,36
Физическая астения (MFI-20), баллы	15,65±3,52	0,362	16,33±3,66
Психическая астения (MFI-20), баллы	13,06±3,71	0,048	14,76±3,92

Пониженная активность астения (MFI-20), баллы	15,58±3,73	0,549	16,13±3,57
Снижение мотивации астения (MFI-20), баллы	11,86±2,44	0,814	12,10±2,46
Тревога (HADS), баллы	9,13±4,52	0,278	10,43±3,40
Депрессия (HADS), баллы	9,17±4,71	0,295	10,36±4,80

Анализ показателей эмоционального статуса в зависимости от возраста показал статистически значимую зависимость (табл. 3.4.). В группе пациентов старше 60 лет имеют достоверно значимые ( $p=0,000$ ) показатели депрессии по шкале Бека и по Госпитальной шкале (HADS). При анализе реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в обеих группах она была высокая, но значимо ( $p=0,024$ ) выше у пациентов старшей возрастной группы ( $58,27\pm 11,16$  против  $51,31\pm 10,33$ ). При оценке личностной тревожности так же выявлены достоверно значимые ( $p=0,048$ ) показатели в группе старше 60 лет ( $46,54\pm 9,58$  против  $41,04\pm 8,80$ ). При оценке астении по опроснику MFI-20 (табл. 3.4.) в обеих возрастных группах она была значимой, но достоверно выше в группе старше 60 лет, а именно общая астения, физическая астения, пониженная активность, психическая астения. При анализе мотивации достоверных различий выявлено не было.

Таблица 3.4.

*Зависимость эмоционального статуса больных в остром периоде опоясывающего герпеса от возраста пациента до лечения.*

Шкалы	Возраст пациентов до 60 лет	Достоверность, $p^{M-W}$	Возраст пациентов старше 60 лет
-------	-----------------------------	--------------------------	---------------------------------

	(n=22) M± σ		(n=37) M± σ
Шкала Бека, баллы	13,13±5,55	0,000	20,81±7,72
Опросник Спилбергера – Ханина (реактивная тревога), баллы	51,31±10,33	0,024	58,27±11,16
Опросник Спилбергера – Ханина (личностная тревога), баллы	41,04±8,80	0,048	46,54±9,58
Общая астения (MFI-20), баллы	15,22±3,44	0,010	17,21±3,64
Физическая астения (MFI-20), баллы	13,95±3,65	0,000	17,10±3,93
Психическая астения (MFI-20), баллы	12,05±3,70	0,004	14,89±3,65
Пониженная активность а (MFI-20), баллы	14,27±4,23	0,015	16,81±2,89
Снижение мотивации (MFI-20), баллы	11,27±2,94	0,063	12,40±2,00
Тревога (HADS), баллы	7,27±3,56	0,000	11,29±3,51
Депрессия (HADS), баллы	6,31±3,40	0,000	11,83±4,24

При изучении психовегетативного статуса у мужчин и женщин выявлена достоверная разница ( $p=0,002$ ) при определении среднего показателя реактивной тревоги по опроснику Спилбергера – Ханина в группе женщин  $59,17\pm 9,52$  в сравнении с группой мужчин  $48,85\pm 11,56$ . Так же выявлена достоверная разница тревоги ( $p=0,012$ ) и депрессии ( $p=0,044$ ) по

госпитальной шкале HADS в группе женщин  $10,74 \pm 3,44$  ( $10,74 \pm 4,85$ ) в сравнение с группой мужчин  $7,95 \pm 4,46$  ( $7,90 \pm 4,03$ ) (табл.3.5).

При оценке астении по опроснику MFI-20 выявлены достоверные различия по общей астении ( $p=0,049$ ) и физической астении ( $p=0,035$ ). Общая астения и физическая астения были более выражены в группе женщин  $17,46 \pm 2,9$  ( $16,64 \pm 3,4$ ), чем у мужчин  $15,00 \pm 4,56$  ( $14,75 \pm 3,66$ ). По остальным подшкалам астении достоверных различий выявлено не было.

Таблица 3.5.

*Эмоциональный статус в зависимости от пола в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения.*

Шкалы	Женщины (n=39) M±σ	Достоверность, p <sup>M-W</sup>	Мужчины (n=20) M±σ
Шкала Бека, баллы	19,38±7,73	0,075	15,15±7,6
Опросник Спилбергера – Ханина (реактивная тревога), баллы	59,17±9,52	0,002	48,85±11,56
Опросник Спилбергера – Ханина (личностная тревога), баллы	44,94±9,2	0,506	43,60±10,54
Общая астения (MFI-20), баллы	17,46±2,9	0,049	15,00±4,56
Физическая астения (MFI-20), баллы	16,64±3,4	0,035	14,75±3,66
Психическая астения (MFI-20), баллы	14,48±3,36	0,279	11,7±2,53
Пониженная активность (MFI-20), баллы	16,41±3,52	0,067	14,80±3,69

Снижение мотивации (MFI-20), баллы	12,12±2,40	0,409	11,70±2,53
Тревога Госпитальная шкала, баллы	10,74±3,44	0,012	7,95±4,46
Депрессия Госпитальная шкала, баллы	10,74±4,85	0,044	7,90±4,03

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.3.6)

*Таблица 3.6. Корреляционный анализ по Госпитальной 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.

Так же выявлена прямая зависимость интенсивности боли по ВАШ от степени депрессии по шкале HADS, реактивной тревоги по опроснику Спилбергера-Ханина, уровня депрессии Бека, выраженности общей, физической астении, пониженной активности. Прямая зависимость нейропатической боли по опроснику DN4 от степени депрессии и тревоги по шкале HADS, реактивной тревоги по опроснику Спилбергера-Ханина, уровня депрессии Бека, выраженности общей, физической, психической астении, пониженной активности. Прямая зависимость интенсивности нейропатического компонента боли по опроснику опроснику PainDetect от степени депрессии и тревоги по шкале HADS, реактивной тревоги по опроснику Спилбергера-Ханина, уровня депрессии Бека, выраженности общей, физической, психической астении, пониженной активности (табл.3.7).

*Таблица 3.7. Зависимость выраженности болевого синдрома от психоэмоциональных и астенических изменений.*

Показатели	ВАШ		DN4		PainDetect	
	R	P	R	P	R	P
Тревога (HADS)	0,245	0,060	0,393	0,002	0,355	0,005
Депрессия	0,395	0,0019	0,472	0,0001	0,495	0,00006

(HADS)						
Шкала Бека	0,325	0,011	0,353	0,006	0,484	0,0001
Опросник Спилбергера – Ханина (реактивная тревога)	0,258	0,047	0,546	0,000007	0,587	0,000001
Общая астения (MFI-20)	0,262	0,044	0,489	0,00008	0,732	0,000000
Физическая астения (MFI-20)	0,358	0,005	0,564	0,000003	0,707	0,000000
Пониженная активность (MFI-20)	0,309	0,017	0,417	0,001	0,599	0,000001
Психическая астения (MFI-20)	0,214	0,103	0,453	0,0003	0,447	0,0003

Из таблицы видно, что чем выше показатели боли, тем выше степень тревоги и депрессии и выраженнее астения.

В качестве иллюстрации влияния нейропатического болевого синдрома у пациента с острым герпетическим ганглионевритом на психоэмоциональный статус, можно привести следующий пример.

**Клинический пример №1.** Больная Р., 49 лет, осмотрена в инфекционном отделении ПККИБ 2 февраля 2011 года.

Предъявляла жалобы на общую слабость, озноб, высыпания на коже в области груди и спины слева, приступообразные интенсивные боли жгучего

характера в зоне высыпаний, "подобные удару тока", усиливающиеся в ночное время и при малейшем соприкосновении с одеждой.

Из анамнеза известно, что заболела 25 января 2011 года : появились общее недомогание, слабость, жгучие боли в левой половине грудной клетки, 28 января – повышение температуры тела до 38°C, боли стали более интенсивные, приступообразные, "подобные удару тока", в области локализации болей отметила множественные пузырьковые высыпания. Боли не купировались приемом анальгетиков. 1 февраля боли стали нестерпимые, в этот же день вызвала бригаду скорой помощи, была доставлена ПККИБ. Объективно: общее состояние относительно удовлетворительное. Общемозговые и менингеальные знаки отрицательные. Походка физиологическая. Черепно-мозговые нервы интактны. Сила рук и ног достаточна, мышечный тонус не изменен. СХР живые, равные. Гиперестезия болевой чувствительности в зоне сегментов Th<sub>2</sub> - Th<sub>6</sub> слева, множественные везикулярные высыпания геморрагического характера в области данных дерматомов. Функции тазовых органов контролирует.

Диагноз: Герпетическая инфекция, опоясывающий герпес. Острый ганглионеврит Th<sub>2</sub> - Th<sub>6</sub> слева.

Результаты исследования психовегетативного статуса: уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS – 14 и 5 баллов соответственно, уровень депрессии по шкале Бека – 19 баллов; реактивная тревога по Спилбергеру-Ханину – 55 баллов, личностная тревога по Спилбергеру-Ханину – 55 баллов. При исследовании астении: общая астения - 20 баллов, физическая астения - 19 баллов, пониженная активность – 20 баллов, снижение мотивации – 13 баллов, психическая астения – 14 баллов. При исследовании болевого синдрома выявлен нейропатический характер боли по шкале DN-4 (7 баллов), высокий уровень нейропатической боли по шкале PainDetect (40 балла), средняя выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ (9 баллов).



На данном примере мы видим у пациентки наличие выраженного нейропатического болевого синдрома, который коморбиден с выраженным уровнем депрессии и тревоги, значимой степенью астении.

Проанализировав особенности эмоционального статуса можно сказать, что у пациентов в остром периоде ОГ выявляется высокий уровень тревоги и депрессии по шкале HADS, значимое повышение уровня депрессии по шкале Бека, высокий уровень реактивной и средний уровень личностной тревоги по шкале Спилбергера-Ханина, наличие выраженной астении.

### **3.3. Качество жизни пациентов с острым герпетическим ганглионевритом до лечения**

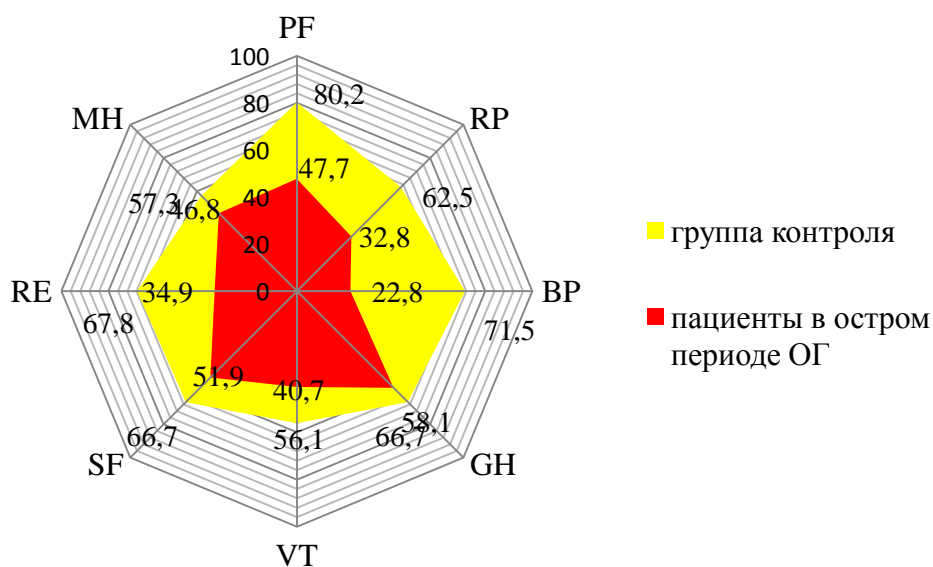
Качество жизни у пациентов с болевым синдромом при опоясывающем герпесе в остром периоде по всем его составляющим оказалось значительно ниже, чем в группе здоровых (рис. 3.6). Достоверность различий между параметрами шкал опросника качества жизни у пациентов с ОГ и здоровых лиц продемонстрирована в табл.3.8. Более значимые различия ( $p=0,000$ ) выявлены по данным физического функционирования (PF), интенсивности боли (P), жизненной активности (VT) и общего состояния здоровья (GH).

*Таблица 3.8. Составляющие качества жизни (MOS SF-36) у пациентов в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения*

Шкалы	Пациенты в остром периоде ОГ (n=59) (M±σ)	Достоверность, $p^{M-W}$	Здоровые лица группы контроля (n=20)
Физическое функционирование(PF)	47,71±28,39	0,000	80,25±14,64
Ролевое функционирование, обусловленное физическим	32,88±35,00	0,002	62,50±35,81

состоянием (RP)			
Интенсивность боли (BP)	22,81±13,77	0,000	71,50±10,39
Общее состояние здоровья (GH)	58,13±6,75	0,000	66,65±9,55
Жизненная активность (VT)	40,76±18,28	0,000	56,75±15,15
Социальное функционирование (SF)	51,94±9,39	0,001	66,77±19,59
Эмоциональное функционирование (RE)	34,91±33,68	0,001	67,80±33,45
Психическое здоровье (MH)	46,84±14,68	0,009	57,37±14,71
Физический компонент здоровья	41,52±4,87	0,009	44,98±3,77
Психический компонент здоровья	36,10±7,83	0,000	50,27±5,20

«Физический компонент здоровья» в остром периоде ОГ составил  $41,52 \pm 4,87$ , что достоверно ( $p=0,009$ ) ниже, чем у здоровых лиц ( $44,98 \pm 3,77$ ). Более значимые различия ( $p=0,000$ ) выявлены по данным «Психологического компонента здоровья» ( $36,10 \pm 7,83$  против  $50,27 \pm 5,20$  у здоровых лиц).



*Рис. 3.6. Показатели качества жизни больных в остром периоде ОГ по опроснику SF-36 (баллы) до лечения.*

Таким образом, проведенное исследование показало существенное снижение качества жизни у пациентов с острым герпетическим ганглионевритом по сравнению с группой здоровых лиц, что обусловлено высокоинтенсивным нейропатическим болевым синдромом, локализующимся в зоне высыпаний.

### **3.4. Количественное содержание серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах у больных в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения**

При исследовании количественного содержания серотонина в тромбоцитах и сыворотке и периферической крови у больных в остром периоде ОГ до лечения получены следующие результаты: уровень серотонина сыворотки крови составил **344,13±170,66 нг/мл**, достоверных различий ( $p=0,128$ ) с контрольной группой выявлено не было (**244,60±41,69 нг/мл**). Уровень серотонина тромбоцитов крови у пациентов в остром периоде ОГ достоверно ( $p=0,006$ ) снизился до **162,76±226,81 нг/мл** (в контрольной группе данный показатель составил **540,14±81,69 нг/мл**), что обусловлено выбросом серотонина из тромбоцитарного депо в кровь при интенсивном нейропатическом болевом синдроме (таб.3.9).

*Таблица 3.9. Количественное содержание серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах у пациентов в остром периоде ОГ в сравнении с группой контроля*

Показатель	Пациенты в остром периоде ОГ (n=18)	Достоверность, $p^{M-W}$	Здоровые лица группы контроля (n=20)
------------	-------------------------------------	--------------------------	--------------------------------------

Серотонин сыворотки крови, нг/мл	344,13±170,66	0,128	244,60±41,69
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	162,76±226,81	0,006	540,14±81,69

Сравнительный анализ количественного содержания серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах в остром периоде ОГ до лечения с группой здоровых лиц (рис.3.7 и 3.8)

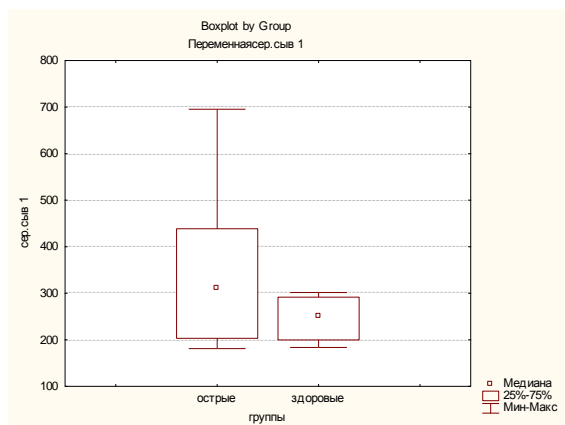


Рис.3.7. Количественного содержания серотонина сыворотки крови в остром периоде ОГ до лечения с группой здоровых лиц.

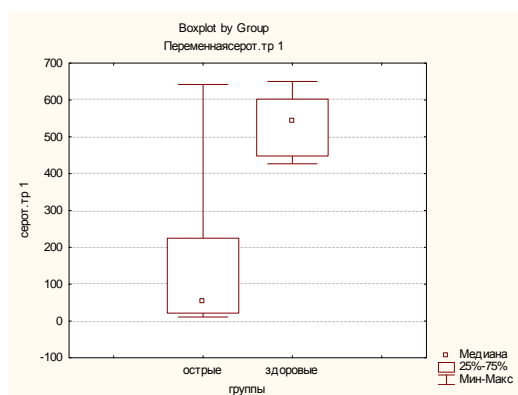


Рис. 3.8. Количественное содержание серотонина в тромбоцитах у больных в остром периоде ОГ до лечения в сравнении с группой контроля

При анализе количественного содержания серотонина в сыворотке крови и в тромбоцитах у мужчин и женщин в остром периоде ОГ до лечения достоверных различий не выявлено (табл.3.10).

Табл.3.10. Количественное содержание серотонина в сыворотке крови и в тромбоцитах у мужчин и женщин в остром периоде ОГ до лечения

Показатели	Женщины (n=39) M± σ	Достоверность, p <sup>M-W</sup>	Мужчины (n=20) M± σ
Серотонин сыворотки крови, нг/мл	356,31±174,06	0,338	285,74±157,50
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	230,81±266,29	0,842	236,69±221,03

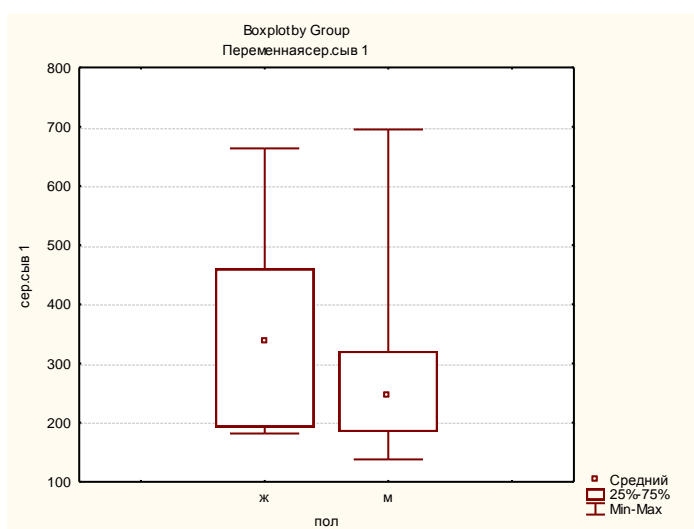


Рис.3.9. Количественное содержание серотонина в сыворотке крови у женщин и мужчин в остром периоде ОГ до лечения.

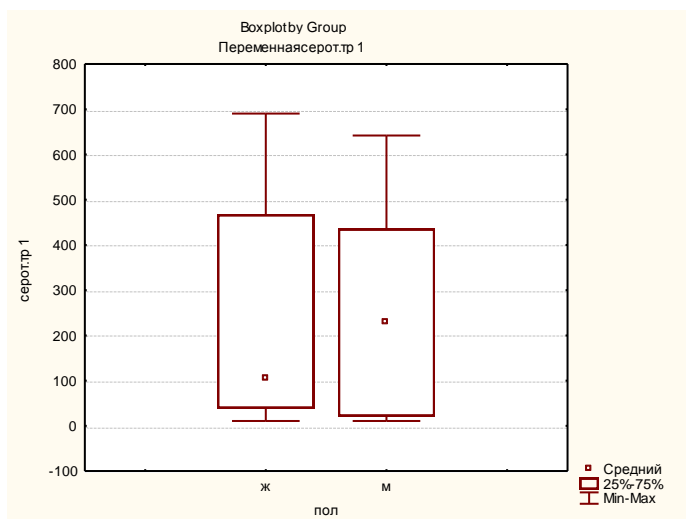


Рис.3.10. Количественное содержание серотонина в тромбоцитах у женщин и мужчин в остром периоде ОГ до лечения.

При сравнении количественного содержания серотонина в сыворотке крови и в тромбоцитах у пациентов до 60 лет и после 60 лет так же достоверных различий выявлено не было (табл.3.11).

Табл.3.11. Количественное содержание серотонина в сыворотке крови и в тромбоцитах в разных возрастных группах до лечения

Показатели	Пациенты до 60 лет (n=22) M±σ	Достоверность, p <sup>M-W</sup>	Пациенты после 60 лет (n=37) M±σ
Серотонин сыворотки крови, нг/мл	362,98±177,01	0,222	291,95±157,88
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	275,32±285,90	0,973	198,62±202,74

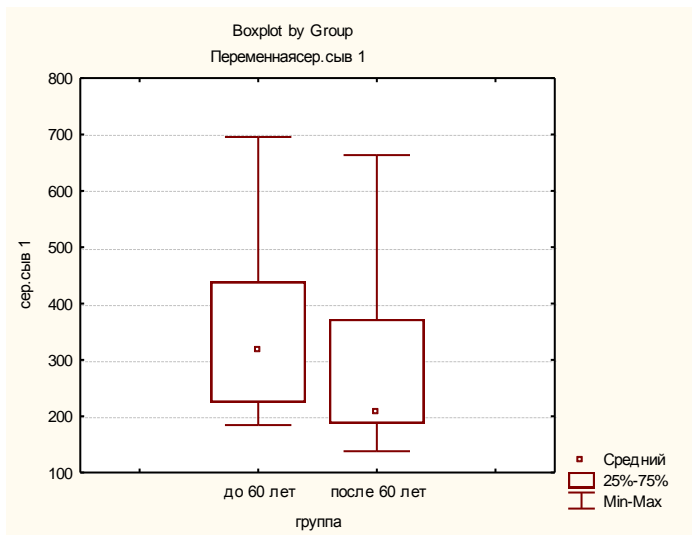


Рис.3.11 Количественное содержание серотонина в сыворотке крови в зависимости от возраста в остром периоде ОГ до лечения.

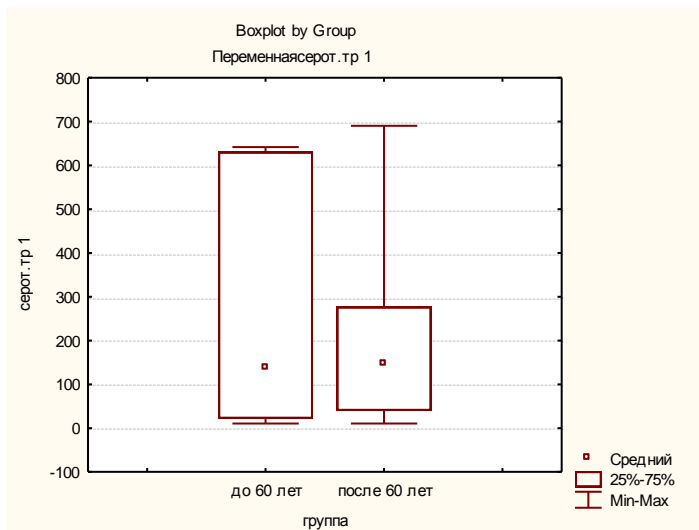


Рис.3.12. Количественное содержание серотонина в тромбоцитах в зависимости от возраста в остром периоде ОГ до лечения.

Нами проведен корреляционный анализ уровня серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах от изученных показателей болевого, психовегетативного статуса и качества жизни.

Таблица 3.12. Корреляционная зависимость серотонина сыворотки и тромбоцитов крови от выраженности болевого синдрома, психоэмоциональных и психовегетативных изменений, качества жизни больных в остром периоде ОГ до лечения

Показатели	Серотонин сыворотки		Серотонин тромбоцитов	
	R	P	R	P
ВАШ	-0,098	0,697	<b>-0,497</b>	<b>0,335</b>
PainDetect	0,434	0,071	-0,069	0,784
DN-4	-0,044	0,861	0,036	0,885
HADS тревога	0,174	0,489	0,120	0,633
HADS депрессия	-0,049	0,845	-0,081	0,747
Спилбергера-Ханина реактивная тревога	0,288	0,340	0,163	0,516
Спилбергера-Ханина личностная тревога	0,039	0,876	0,110	0,662
Бека	0,033	0,895	0,024	0,921
Общая астения	0,337	0,170	0,181	0,470
Физическая астения	0,122	0,629	-0,191	0,447
Пониженная активность	0,166	0,570	0,001	0,996
Снижение мотивации	-0,311	0,280	-0,243	0,329
Психическая астения	-0,096	0,703	-0,224	0,370
SF-36: Физическое функционирование	-0,168	0,504	-0,028	0,901
Ролеевое функционирование	-0,070	0,779	-0,0005	0,998
Боль	0,271	0,276	-0,121	0,631
Общее здоровье	-0,029	0,907	-0,330	0,180
Жизнеспособность	-0,073	0,771	-0,167	0,505
Социальное функционирование	0,131	0,602	0,205	0,413
Эмоциональное функционирование	-0,052	0,835	0,111	0,659
Психическое здоровье	0,055	0,827	-0,010	0,965
Физический компонент здоровья	0,097	0,701	0,025	0,918
Психический компонент здоровья	0,006	0,980	0,027	0,912



Из таблицы 3.12. можно сделать следующий вывод: количественное 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.

**Клинический пример №2:** Пациент В., 77 лет. Осмотрен в инфекционном отделении ПККИБ 21 декабря 2010 года.

На момент осмотра предъявлял жалобы на приступообразные жгучие, раздражающие боли в левой половине лица, усиливающиеся в ночное время и на холоде, сыпь в области левой ушной раковины и левой половине лица, отечность век правого глаза, повышенную утомляемость, общую слабость. Из анамнеза известно, что 16 декабря 2010 года появились боли за левым ухом, покалывание в левой половине лица, общая слабость, недомогание. На следующий день боли усилились, не купировались приёмом анальгетиков. 18 декабря в области локализации боли появились пузырьковые высыпания, отек век левого глаза. В этот же день вызвал бригаду скорой помощи, был доставлен ПККИБ.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Общемозговые и менингеальные знаки отрицательные. Походка физиологическая. Болезненность при пальпации точки выхода первой ветви тройничного нерва слева. Гипестезия болевой чувствительности в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва слева, множественные везикулярные высыпания геморрагического характера в области лба, перeorбитальной области и ушной раковины слева. Отечность век левого глаза. Сила рук и ног достаточна, мышечный тонус не изменен. СХР живые, равные. Функции тазовых органов контролирует.

Диагноз: Герпетическая инфекция, опоясывающий герпес. Острый ганглионеврит I ветви тройничного нерва слева.

Результаты исследования психовегетативного статуса: уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS – 13 и 11 баллов соответственно,

уровень депрессии по шкале Бека – 28 баллов; реактивная тревога по Спилбергеру-Ханину – 63 баллов, личностная тревога по Спилбергеру-Ханину – 45 баллов. При исследовании астении: общая астения - 20 баллов, физическая астения - 15 баллов, пониженная активность – 19 баллов, снижение мотивации – 16 баллов, психическая астения – 20 баллов. При исследовании болевого синдрома выявлен нейропатический характер боли по шкале DN-4 (7 баллов), высокий уровень нейропатической боли по шкале PainDetect (20 балла), средняя выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ (9 баллов).

При исследовании качества жизни было получено снижение показателей по всем шкалам опросника, что представлено в таблице 3.13:

*Таблица 3.13. Показатели качества жизни больного В..*

Шкалы опросника SF-36	Показатели	Шкалы опросника SF-36	Показатели
PF	30	VT	20
RP	0	SF	62,5
BP	70	RE	0
GH	40	MN	32

Физический компонент здоровья – 36,08, психический компонент здоровья – 29,45.

Серотонин сыворотки крови составил 310,3 нг/мл, серотонин тромбоцитов – 228,4 нг/мл.

Заключение: у данного пациента имеется нейропатический болевой синдром, изменения в психоэмоциональной сфере в виде тревоги и депрессии, наличие выраженной астении, снижение показателей качества жизни и снижение уровня серотонина тромбоцитов крови.

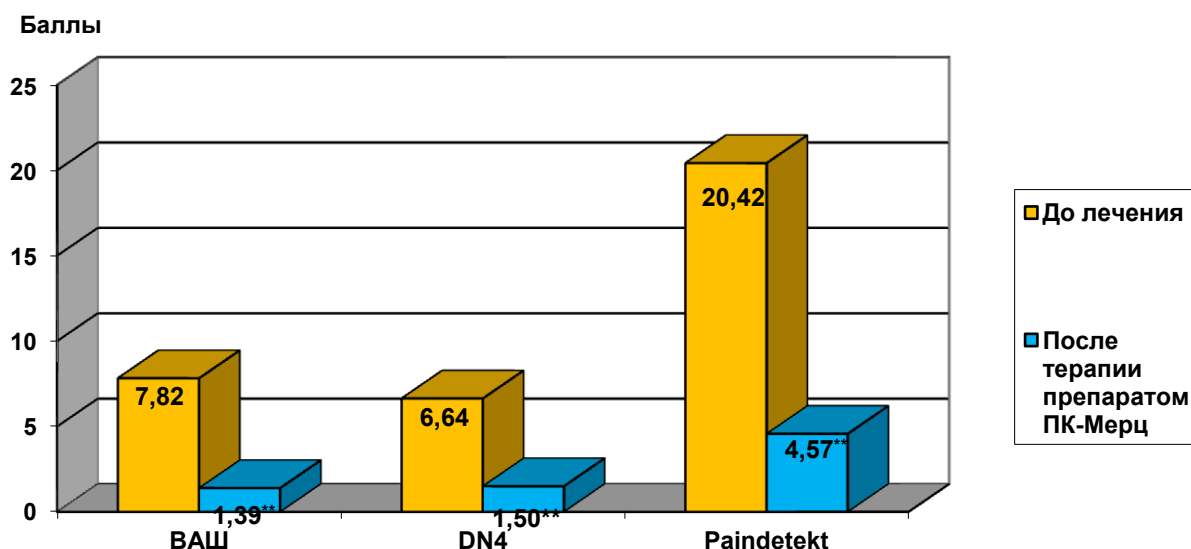
Таким образом, серотонин тромбоцитов периферической крови может выступать маркером интенсивности нейропатического болевого синдрома.

# ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БОЛЕВОГО, ПСИХОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ СЕРОТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ТРОМБОЦИТАХ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ПК-МЕРЦ

## 4.1. Сравнительный анализ пациентов до и после проведения терапии препаратом ПК-Мерц в основной группе

Исследуемые нами 59 пациентов в зависимости от выбора медикаментозной терапии были разделены на 2 группы. Рандомизация проводилась методом «конвертов». Основная группа - это 28 пациентов, в терапию которых дополнительно был включен препарат ПК-Мерц (Амантадин 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.

Применение ПК-Мерц (Амантадина сульфата) в остром периоде опоясывающего герпеса обеспечивает уменьшение и в большинстве случаев исчезновение болей вскоре после начала приёма препарата (рис.4.1).



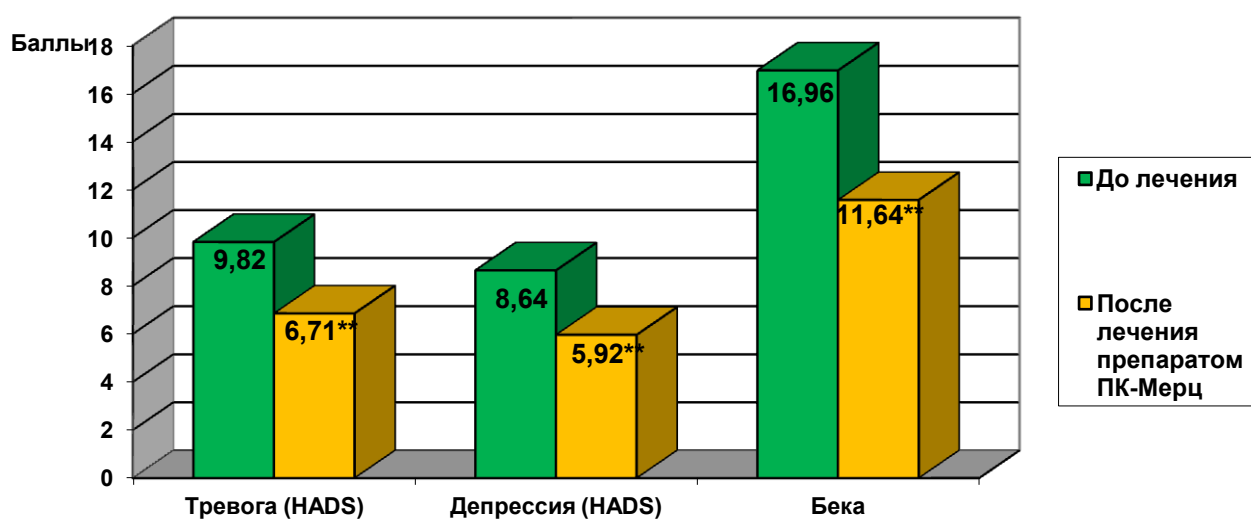
*Рис. 4.1. Динамика показателей болевого статуса у больных основной группы до и после лечения (\*\*-  $p < 0,001$ ).*

При анализе психоэмоционального статуса пациентов основной группы с до и после лечения препаратом ПК-Мерц с помощью шкалы HADS наличие выраженной тревоги наблюдалось у 4 (14,3%) человек (до лечения у 15 (53,6%) человек), субклинической тревоги у 6 (21,4%) человек (до лечения у 7 (25%) человек), отсутствие тревоги у 18 (64,3%) человек (до лечения у 6 (21,4%) человек). Выраженная депрессия по шкале HADS после лечения сохранялась у 2 (7,2%) человек (до лечения у 8 (28,6%) человек), субклиническая депрессия у 6 (21,4%) человек (до лечения 11 (39,4%) человек), отсутствовала депрессия у 20 (71,4%) человек (до лечения у 8 (28,6%) человек). Выявлено статистически значимое снижение уровня тревоги (с  $9,82 \pm 4,63$  до  $6,71 \pm 4,92$  балла,  $p=0,0003$ ) и депрессии (с  $8,64 \pm 4,63$  до  $5,92 \pm 3,05$  балла,  $p=0,0002$ ) (рис.4.2). При оценке депрессии по шкале Бека так же отмечено достоверное ( $p=0,001$ ) снижение показателей депрессии с  $16,96 \pm 6,90$  до  $11,64 \pm 7,14$  балла (рис.4.2). Таким образом, выявлена достоверная тенденция к снижению тревоги от высокого уровня до её отсутствия, а так же снижение депрессии от субклинической до отсутствия депрессивных проявлений.

По тесту Спилбергера-Ханина после проведения курса лечения у больных в группе сравнения имеется достоверное снижение уровня как реактивной тревожности (с  $53,53 \pm 11,07$  до  $40,03 \pm 10,18$  балла,  $p=0,00005$ ), так и личностной тревожности (с  $43,32 \pm 7,62$  до  $39,85 \pm 5,49$  балла,  $p=0,001$ ) (рис. 4.3).

После лечения низкий уровень реактивной тревожности был у 2 (7,2%) человек (до лечения - у 1 (3,6%) человека), умеренный уровень реактивной тревожности наблюдался у 21 (75%) человека (до лечения - у 10 (35,7%) человек), высокий уровень реактивной тревожности был у 5 (17,8%) человек (до лечения - у 17 (60,7%) человек). Анализируя показатель личностной

тревожности после лечения, низкий уровень выявлен у 2 (7,2%) человек (до лечения - у 1 (3,6%) человек), умеренный уровень - у 23 (82,1%) человек (до лечения - у 16 (57,1%) человек) и у 3 (10,7%) человек сохранялся высокий уровень тревожности даже после курса лечения (до лечения - у 11 (39,4%) человек).



*Рис.4.2. Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS, и шкале депрессии Бека у больных основной группы в остром периоде опоясывающего герпеса до и после лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ )*

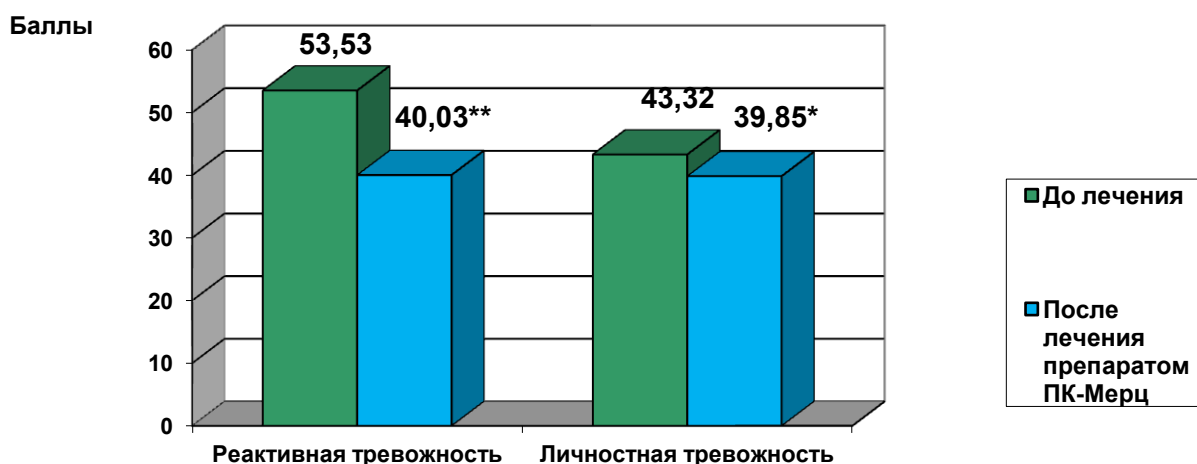


Рис.4.3. Динамика показателей реактивной и личностной тревожности по тесту Спилберга - Ханина у больных основной группы в остром периоде опоясывающего герпеса до и после лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ ).

Изменение показателей общей ( $10,89 \pm 4,21$ ), психической ( $9,96 \pm 2,20$ ), физической ( $11,35 \pm 3,06$ ) астении, пониженной активности ( $11,10 \pm 3,31$ ), снижения мотивации ( $9,82 \pm 2,58$ ) по опроснику MFI-20 имеет статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с показателями до лечения ( $15,82 \pm 3,93$ ,  $13,32 \pm 4,00$ ,  $15,39 \pm 3,68$ ,  $15,32 \pm 3,80$ ,  $11,89 \pm 2,54$  балла соответственно) (табл.4.1.). При этом результатом лечения в основной группе, явилось отсутствие признаков астении по всем подшкалам (меньше 12 баллов) (табл.4.1).

Таблица 4.1.

Показатели астении больных основной группы в остром периоде опоясывающего герпеса до и после лечения

Подшкалы астении MFI-20	До лечения (n=28)	Значимость различий $p^w$	После лечения (n=28)
Общая астения	$15,82 \pm 3,93$	0,00002	$10,89 \pm 4,21$
Физическая	$15,39 \pm 3,68$	0,00004	$11,35 \pm 3,06$

астения			
Пониженная активность	15,32±3,80	0,00002	11,10±3,31
Снижение мотивации	11,89±2,54	0,002	9,82±2,58
Психическая астения	13,32±4,00	0,00005	9,96±2,20

Показатели качества жизни пациентов после лечения в течение 3 месяцев в основной группе, по данным опросника MOS-SF-36 дали в динамике статистически значимый результат, отмечалось существенное улучшение по всем его составляющим.

Значимые различия ( $p < 0,001$ ) в показателях до и после лечения, выявлены по данным значений физического компонента здоровья, а в частности по данным значений интенсивности боли (BP) с  $19,28 \pm 8,99\%$  до  $62,14 \pm 14,49\%$ , что указывает на снижение чувствительности к некоторым проявлениям физической боли и как следствие, меньшим влиянием ее на способность заниматься повседневной деятельностью; физического функционирования (PF) с  $50,89 \pm 29,47\%$  до  $70,17 \pm 23,23\%$ , что означает большую переносимость физических нагрузок и уменьшение роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности, при этом пациенты отмечали повышение энтузиазма при выполнении своих повседневных обязанностей; показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) с  $38,92 \pm 38,45\%$  до  $65,00 \pm 29,40\%$ , что характеризует уменьшение влияния физического состояния пациентов на повседневную деятельность после лечения; общего состояния здоровья (GH) результаты после лечения в основной группе ( $63,92 \pm 6,57\%$ ) значимо выше, чем до лечения ( $57,32 \pm 6,45\%$ ), что указывает на более позитивное

восприятие настоящего состояния своего здоровья и оптимистичные его перспективы (рис. 4.4).

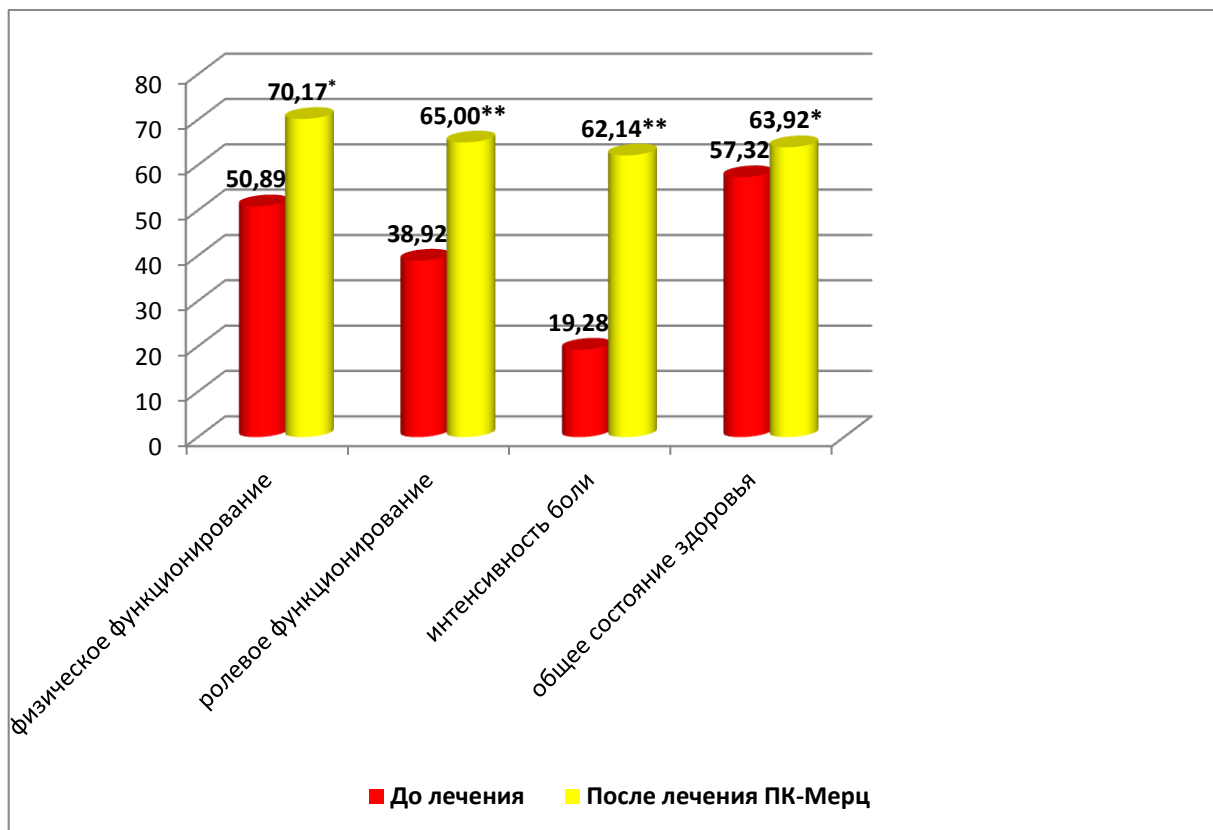


Рис. 4.4. Динамика показателей физического компонента здоровья пациентов основной группы до и после лечения (\*-  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ).

Оценка динамики показателей психологического компонента здоровья пациентов основной группы (рис. 4.5) после лечения выявила более значимые различия ( $p = 0,0004$ ) по данным шкалы жизненной активности (VT) с  $44,10 \pm 17,16\%$  до  $63,21 \pm 19,35\%$ , это показывает, что пациенты ощущают себя более полными сил и энергии в связи с уменьшением болевого синдрома, а в большинстве случаев его отсутствия (табл. 4.2). Анализируя полученные данные по шкале социального функционирования (SF), выявлена статистически значимая ( $p = 0,02$ ) динамика показателей с



55,78±10,55% до лечения и 61,87±11,00% после курса терапии ПК-Мерц (табл. 4.2). Пациенты основной группы отмечали повышение своей социальной активности, получая удовлетворение от возможности поддерживать контакты с окружающими (друзьями, родственниками, коллегами по работе).

Показатель эмоционального состояния (RE), влияющий на ролевое функционирование, так же после курса лечения имеет статистически значимое ( $p=0,0001$ ) изменение с 35,17±33,59% до 69,21±25,74%.

Учитывая то, что показатели тестов тревоги, депрессии, астении на фоне лечения в основной группе достоверно уменьшились, соответственно, показатель качества жизни по шкале психического здоровья (MH) статистически значимо ( $p=0,04$ ) изменился с 50,14±15,36% до 58,44±17,79% после лечения, что характеризует увеличение объема положительных эмоций и улучшение фона настроения.

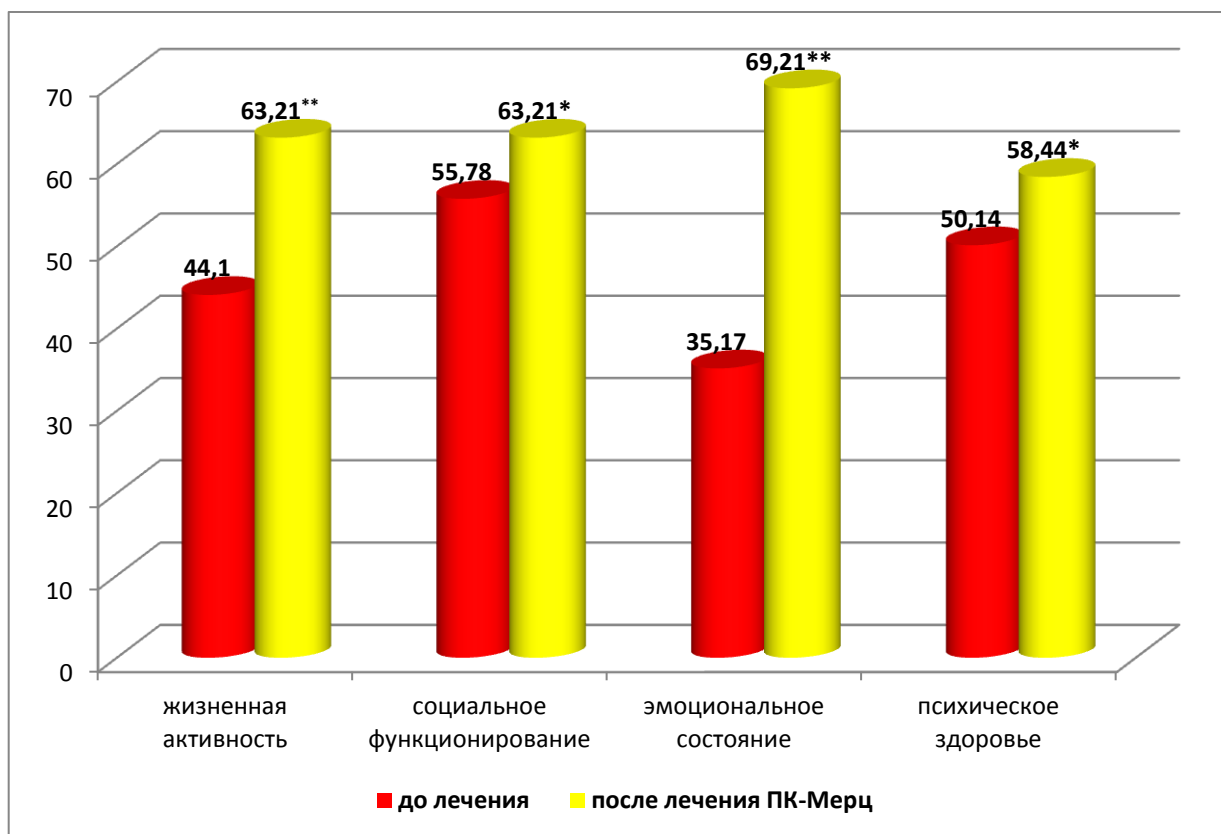


Рис. 4.5. Динамика показателей психологического компонента здоровья пациентов основной группы до и после лечения (\*-  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ).

Таким образом, в результате проведенной терапии ПК-Мерц в основной группе нами получены высокие параметры физического и психологического компонентов качества жизни по опроснику MOS-SF-36 (рис.4.6). Улучшение общего физического состояния оказывало положительный эффект и психическое здоровье, так как у большинства пациентов психологический статус тесно связан с физическим.

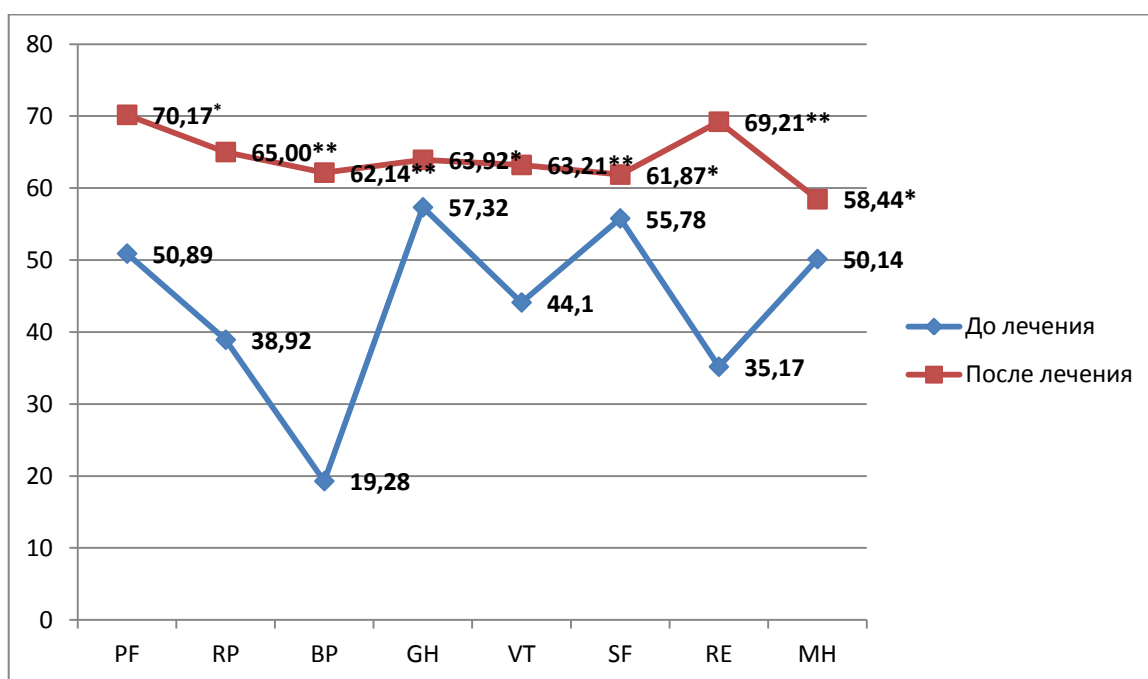


Рис. 4.6. Динамика составляющих качества жизни у пациентов основной группы с острым ганглионевритом до и после лечения (\*\*-  $p < 0,001$ , \*-  $p < 0,05$ ).

Таблица 4.2.

Составляющие качества жизни пациентов основной группы с острым ганглионевритом до и после лечения по опроснику MOS-SF-36 .

Шкалы	До лечения (n=28)	Значимость различий $p^w$	После лечения (n=28)

Физическое функционирование(PF)	50,89±29,47	0,001	70,17±23,23
Ролевое функционирование (RP)	38,92±38,45	0,0003	65,00±29,40
Интенсивность боли (BP)	19,28±8,99	0,00001	62,14±14,49
Общее состояние здоровья (GH)	57,32±6,45	0,001	63,92±6,57
Жизненная активность (VT)	44,10±17,16	0,0004	63,21±19,35
Социальное функционирование (SF)	55,78±10,55	0,02	61,87±11,00
Эмоциональное состояние (RE)	35,17±33,59	0,0001	69,21±25,74
Психическое здоровье (MH)	50,14±15,36	0,04	58,44±17,79
Физический компонент здоровья(PH)	41,92±5,33	0,005	45,69±4,17
Психологический компонент здоровья(MH)	37,89±6,80	0,0005	43,74±5,96

Исследование количественного содержания серотонина в сыворотке периферической крови и тромбоцитах до и после лечения у пациентов в

востром периоде опоясывающего герпеса проводилось дважды: до лечения и в динамике через 10 дней лечения (рис.4.7).

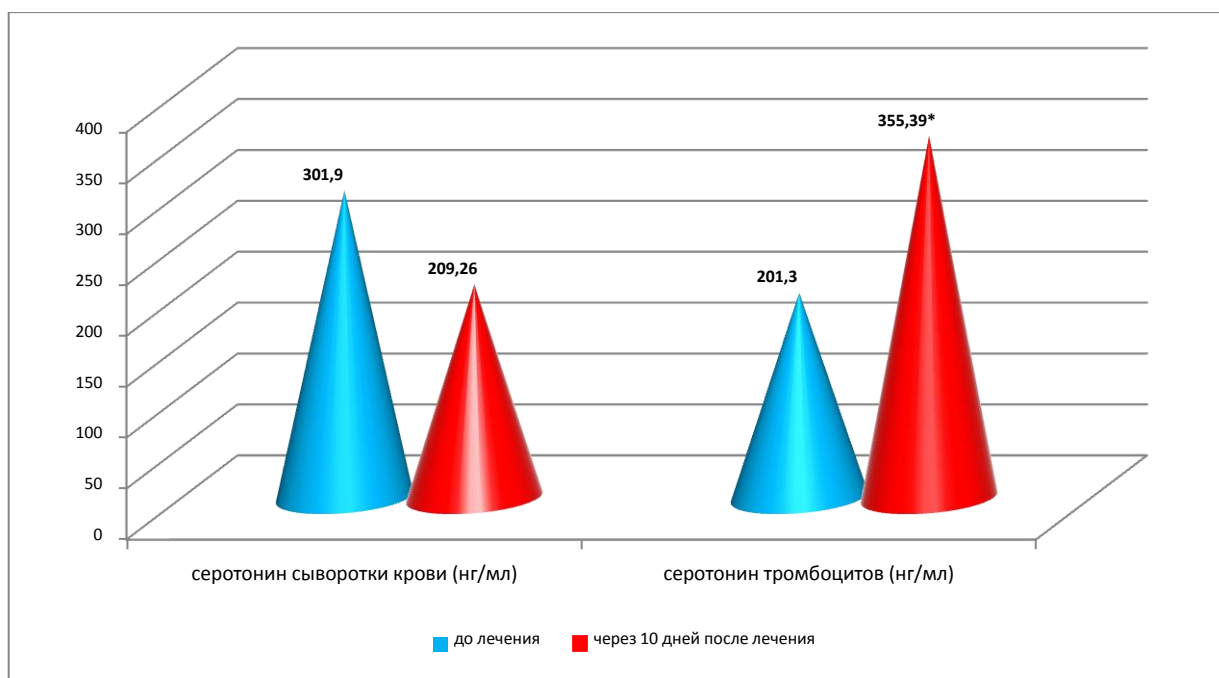


Рис. 4.7. Динамика количественного содержания серотонина сыворотки крови и тромбоцитов с острым ганглионевритом до и после лечения (\*- достоверность результатов  $p < 0,05$ ).

Уровень серотонина сыворотки крови через 10 дней терапии был  $209,26 \pm 47,95$  нг/мл, что достоверно не отличалось ( $p = 0,059$ ) от показателя до лечения ( $301,90 \pm 154,74$ ). Уровень серотонина в тромбоцитах до лечения был существенно снижен  $171,36 \pm 214,60$  нг/мл, а через 10 дней после лечения достоверно ( $p = 0,016$ ) вырос до  $355,39 \pm 249,15$  нг/мл (табл.4.3).

Таб.4.3. Показатели количественного содержания серотонина сыворотки крови и тромбоцитов основной группы пациентов с острым ганглионевритом до лечения и через 10 дней.

Показатели	До лечения (n=28)	Значимость различий $p^w$	После лечения (n=28)
Серотонин	$301,90 \pm 154,74$	0,059	$209,26 \pm 47,95$

сыворотки крови нг/мл			
Серотонин тромбоцитов нг/мл	171,36±214,60	0,016	355,39±249,15

Анализируя динамику количественного показателя серотонина в сыворотке периферической крови и тромбоцитов пациентов основной группы, можно сказать, что в процессе лечения наблюдается значимый рост количественного содержания серотонина в тромбоцитах в группе пациентов, которым применяли ПК-Мерц (Амантадина сульфат). Таким образом, можно достоверно судить о том, что препарат препятствует истощению антиноцицептивной серотонинергической системы и обеспечивает усиление контроля над болью, путем воздействия на NMDA-рецепторы, блокирует передачу патологических глутаматергических импульсов на уровне задних рогов спинного мозга.

*Клинический пример №1 (продолжение).* Больная Р., 49 лет, получавшая дополнительно к базисной терапии препарат Амантадина сульфат (ПК-Мерц).

В результате проводимого лечения, через 10 дней болевой синдром полностью регрессировал, отмечает значительное улучшение общего самочувствия в виде уменьшения общей слабости, утомляемости.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Общемозговые и менингеальные знаки отрицательные. Походка физиологическая. Черепно-мозговые нервы интактны. Сила рук и ног достаточна, мышечный тонус не изменен. СХР живые, равные. Гипестезия болевой чувствительности в зоне сегментов Th<sub>2</sub> – Th<sub>6</sub> слева, множественные корочки в области данных дерматомов. Функции тазовых органов контролирует.

Диагноз: Герпетическая инфекция, опоясывающий герпес. Острый ганглионеврит Th<sub>2</sub> – Th<sub>6</sub> слева.

Результаты дополнительных методов исследования после лечения:

ВАШ – 0 баллов, DN4 – 0 баллов, Painedekt – 0 баллов, уровень депрессии по шкале Бека – 9 баллов; депрессия и тревога по шкале HADS 5 и 5 баллов соответственно; уровень реактивной и личностной тревожности – 45 и 45 баллов соответственно. При исследовании астении: общая астения - 11 баллов, пониженная активность - 12 баллов, физическая астения – 12 баллов, снижение мотивации – 11 баллов, психическая астения – 9 баллов. Качество жизни по шкале SF-36: PF (физическое функционирование) – 80 баллов, ролевое функционирование (RP) – 75 баллов, BP (боль) – 0 баллов, GH (общее здоровье) – 70 баллов, VT (жизнеспособность) – 65 баллов, SF (социальное функционирование) – 75 баллов, эмоциональное состояние (RE) - 66 баллов, MH (психологическое здоровье) – 64 балла. Физический компонент здоровья – 51,74 балла, психологический компонент здоровья – 47, 62 балла. Уровень серотонина сыворотки крови -**171,2 нг/мл** (до лечения **363,8 нг/мл**), серотонин тромбоцитов – **211,4 нг/мл** (до лечения – **50,1 нг/мл**).

В результате проводимого лечения в основной группе, пациентка отмечает улучшение состояния в виде отсутствие болевого синдрома. Снижение высокого уровня реактивной и личностной тревоги до умеренно выраженной. Отсутствие астенических расстройств. Показатели физического и психологического компонентов качества жизни увеличились. Имеет место увеличение количественного содержания серотонина тромбоцитов.

#### 4.2. Сравнительный анализ до и после проведения противовирусной терапии в группе сравнения

В группе сравнения больным проводилась комплексная терапия, включающая противовирусные препараты: ацикловир 400 мг 5 раз в сутки, антиконвульсанты и местную обработку зоны поражения средствами с подсушивающим, дезинфицирующим действием. На фоне лечения при анализе болевого статуса выявлено достоверное снижение показателей боли по шкале ВАШ ( $p=0,00001$ ), по опроснику DN4 ( $p=0,00001$ ), и по опроснику Paindetekt ( $p=0,0007$ ) (рис.4.8).

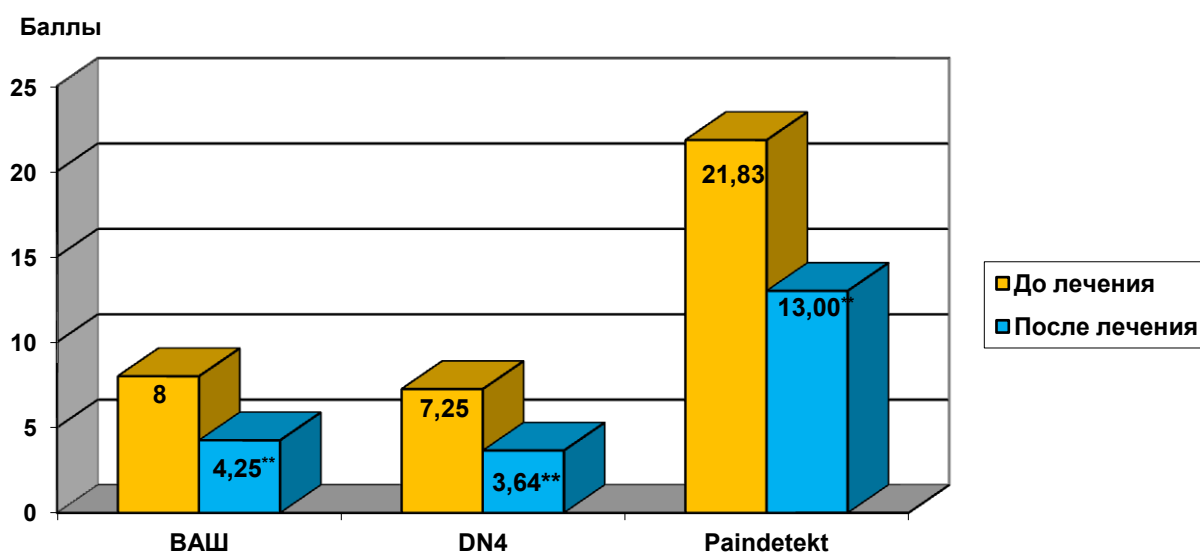


Рис. 4.8. Динамика показателей болевого статуса у больных группы сравнения до и после лечения (\*\*-  $p < 0,001$ ).

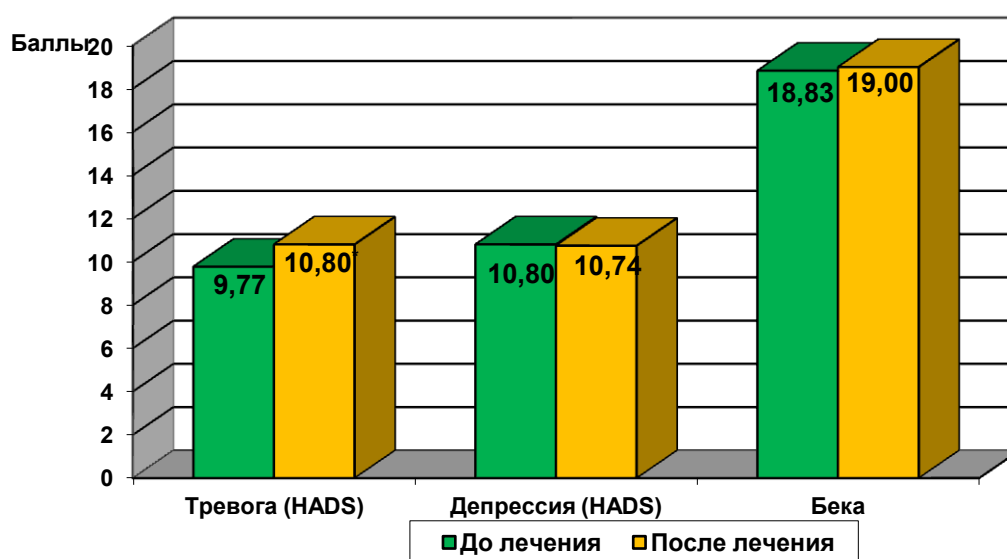
При анализе психоэмоционального статуса пациентов группы сравнения до и после лечения с помощью шкалы HADS наличие выраженной тревоги наблюдалось у 16 (51,6%) человек (до лечения у 14 (45,2%) человек), субклинической тревоги у 7 (22,6%) человек (до лечения у 10 (32,3%) человек), отсутствие тревоги у 8 (25,8%) человек (до лечения у 7 (22,6%) человек). Выраженная депрессия по шкале HADS после лечения сохранялась

у 14 (45,2%) человек (до лечения у 15 (48,4%) человек), субклиническая депрессия у 7 (22,6%) человек (до лечения 7 (22,6%) человек), отсутствовала депрессия у 10 (32,3%) человек (до лечения у 8 (25,8%) человек). Выявлено статистически значимое ( $p=0,03$ ), увеличение уровня тревоги (с  $9,77\pm 3,43$  до  $10,80\pm 4,30$  баллов), показатели депрессии достоверных различий не имели ( $10,80\pm 4,70$  до лечения и  $10,74\pm 4,85$  балла после лечения,  $p=0,40$ ) (рис.4.9). При оценке депрессии по шкале Бека не отмечено достоверных ( $p=0,79$ ) изменений показателей депрессии с  $18,83\pm 8,69$  до  $19,00\pm 10,71$  баллов (рис.4.9). Таким образом, тревога и депрессия в группе сравнения до и после лечения были субклинически выраженными.

По тесту Спилбергера-Ханина после проведения курса терапии у больных в группе сравнения имеется достоверное снижение ( $p=0,02$ ) уровня реактивной тревожности с  $58,61\pm 10,77$  до  $52,80\pm 15,43$  балла, но при всем при этом показатели тревоги сохранялись достаточно высокими. При анализе личностной тревожности показатели достоверно не отличались ( $p=0,17$ ) и до и после лечения были высокими ( $45,54\pm 11,12$  против  $46,80\pm 12,02$ ) (рис. 4.10).



После лечения умеренный уровень реактивной тревожности наблюдался у 10 (32,3%) человек (до лечения - у 6 (19,4%) человек), высокий уровень реактивной тревожности был у 21 (67,7%) человека (до лечения – у 25 (80,6%) человек). Анализируя показатель личностной тревожности после лечения, умеренный уровень - у 15 (48,4%) человек (до лечения - у 19 (61,3%) человек) и у 16 (51,6%) человек сохранялся высокий уровень тревожности даже после курса лечения (до лечения - у 12 (38,7%).



*Рис.4.9. Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS, и шкале депрессии Бека у больных группы сравнения с острым ганглионевритом до и после лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ ).*

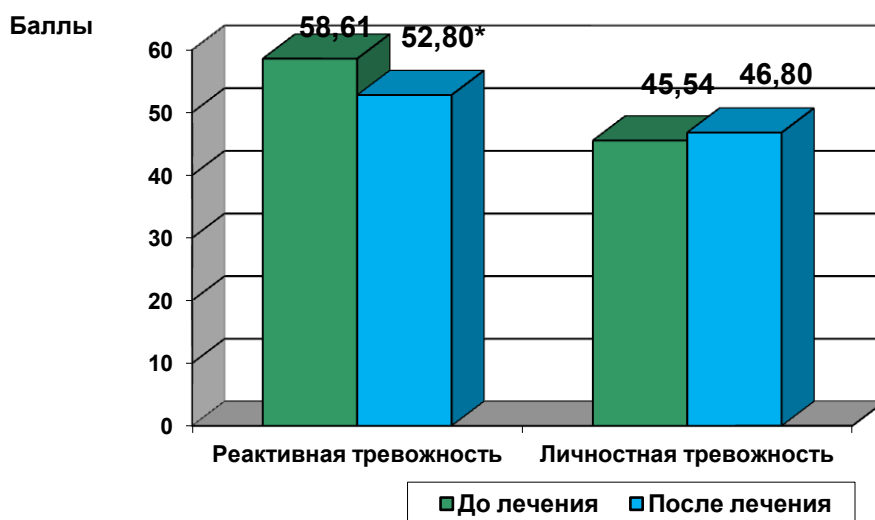


Рис.4.10. Динамика показателей реактивной и личностной тревожности Спилберга - Ханина у больных группы сравнения с острым ганглионевритом до и после лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ ).

После лечения изменение показателей общей ( $15,25 \pm 6,64$  балла), психической ( $12,41 \pm 3,65$  балла), физической ( $14,25 \pm 4,89$  балла) астении, пониженной активности ( $14,19 \pm 4,69$  балла) по опроснику MFI-20 имеет статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с показателями до лечения ( $17,35 \pm 3,39$ ,  $14,48 \pm 3,74$ ,  $16,54 \pm 3,45$ ,  $16,35 \pm 3,46$  баллов соответственно) (табл.4.4). Однако, при этом признаки астении сохранялись и после лечения (больше 12 баллов) (таб.4.4).

Таблица 4.4.

Показатели астении больных группы сравнения с острым ганглионевритом до и после лечения

Подшкалы астении MFI-20	До лечения (n=31)	Значимость различий $p^w$	После лечения (n=31)
Общая астения	$17,35 \pm 3,39$	0,023	$15,25 \pm 6,64$
Физическая астения	$16,54 \pm 3,45$	0,001	$14,25 \pm 4,89$
Пониженная	$16,35 \pm 3,46$	0,003	$14,19 \pm 4,69$

активность			
Снижение мотивации	12,06±2,37	0,13	11,58±3,64
Психическая астения	14,48±3,74	0,0002	12,41±3,65

Показатели качества жизни пациентов после лечения в течение 3 месяцев в группе сравнения, по данным опросника MOS-SF-36 дали в динамике следующие результаты.

По данным значений физического компонента здоровья (рис.4.11) значимые различия ( $p < 0,05$ ) в показателях до и после лечения, а в частности по данным значений физического функционирования (PF) и интенсивности боли (BP). Анализ физического функционирования (PF) показал, что в результате лечения данный показатель достоверно ( $p = 0,04$ ) увеличился с  $44,83 \pm 27,55\%$  до  $53,38 \pm 28,70\%$ . Динамика изменения шкалы интенсивности боли (BP) достоверно ( $p = 0,0001$ ) увеличилась после лечения с  $16,77 \pm 8,32\%$  до  $33,87 \pm 28,12\%$  в группе сравнения, означает, что болевой компонент стал менее чувствителен и в меньшей степени стал влиять на активность и объем выполняемых работ (табл. 4.5). Показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) не дал в динамике до ( $27,41 \pm 31,19\%$ ) и после ( $37,74 \pm 37,41\%$ ) лечения статистически значимого результата в группе сравнения (табл. 4.5).

По шкале общего состояния здоровья (GH) значимых изменений выявлено не было, до лечения ( $58,87 \pm 7,03\%$ ) и после лечения ( $57,29 \pm 12,36\%$ ) (табл. 4.5).

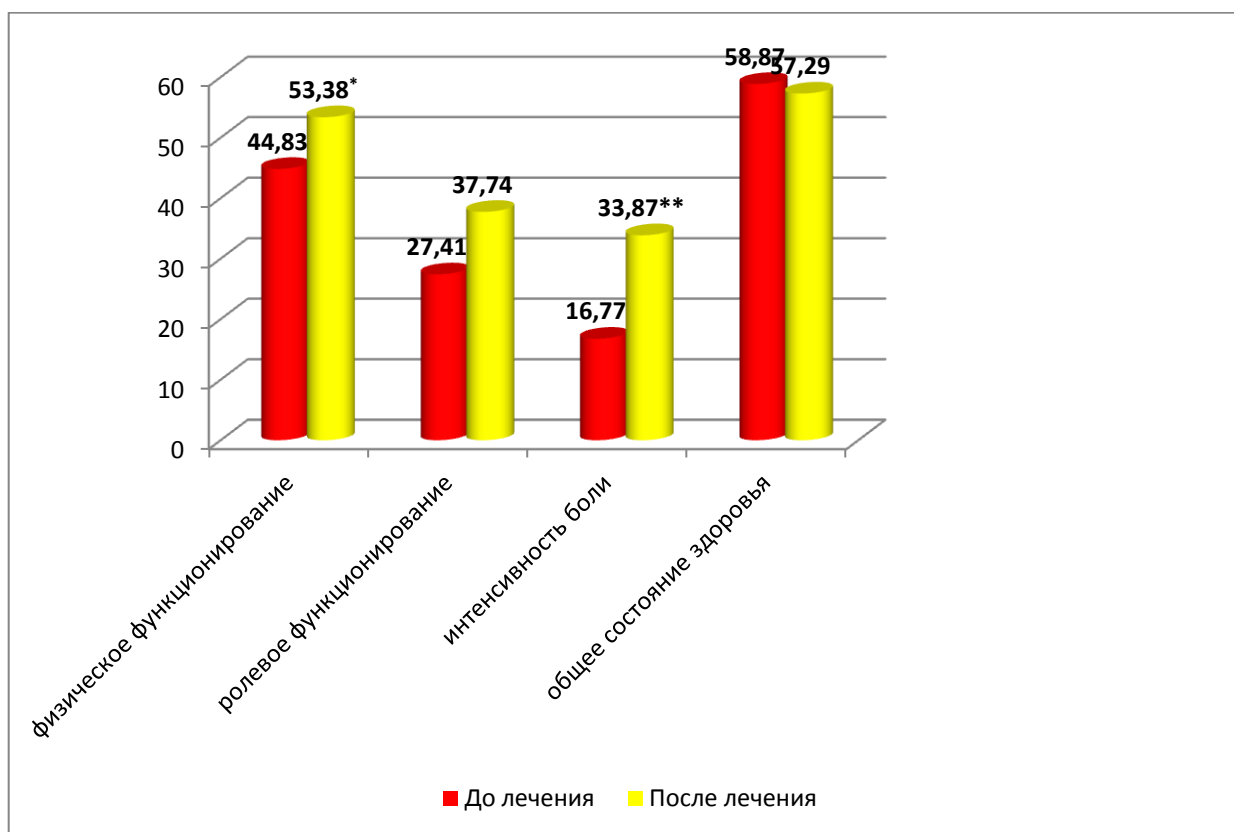


Рис. 4.11. Динамика показателей физического компонента здоровья пациентов группы сравнения до и после лечения (\*-  $p < 0,05$ ; \*\*-  $p < 0,001$ ).

Оценка динамики показателей психологического компонента здоровья (рис.4.12) пациентов выявила значимые ( $p=0,02$ ) различия по данным шкалы жизненной активности (VT):  $35,96 \pm 18,00\%$  до лечения и  $46,93 \pm 24,27\%$  после лечения (табл. 4.5). При анализе показателей качества жизни по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), социального функционирования (SF) и психического здоровья (MH) до лечения ( $34,67 \pm 34,32\%$ ,  $51,19 \pm 9,14\%$ ,  $43,87 \pm 13,60\%$ ) и после лечения ( $41,58 \pm 37,00\%$ ,  $52,72 \pm 12,68\%$ ,  $43,64 \pm 18,04\%$ ) достоверных различий выявлено не было.

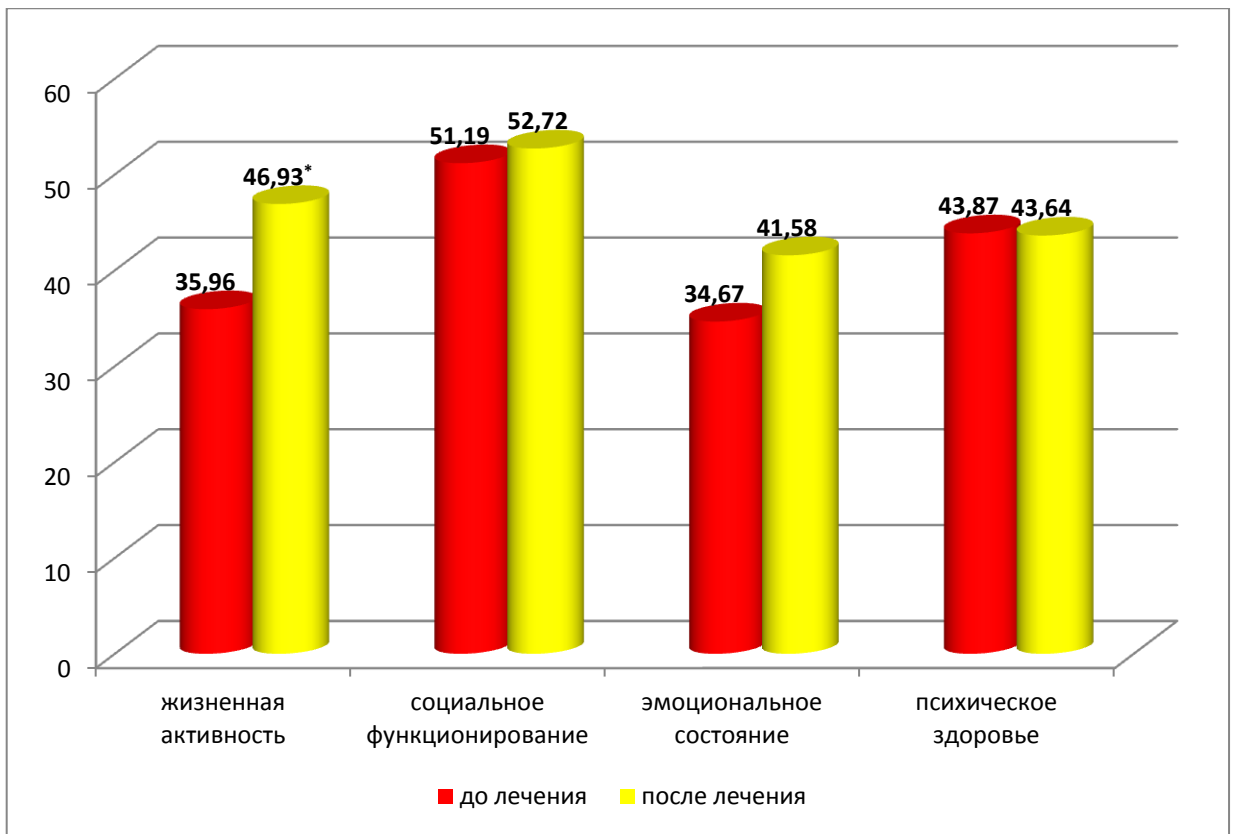


Рис. 4.12. Динамика показателей психологического компонента здоровья пациентов группы сравнения до и после лечения (\*-  $p < 0,05$ ; \*\*-  $p < 0,001$ ).

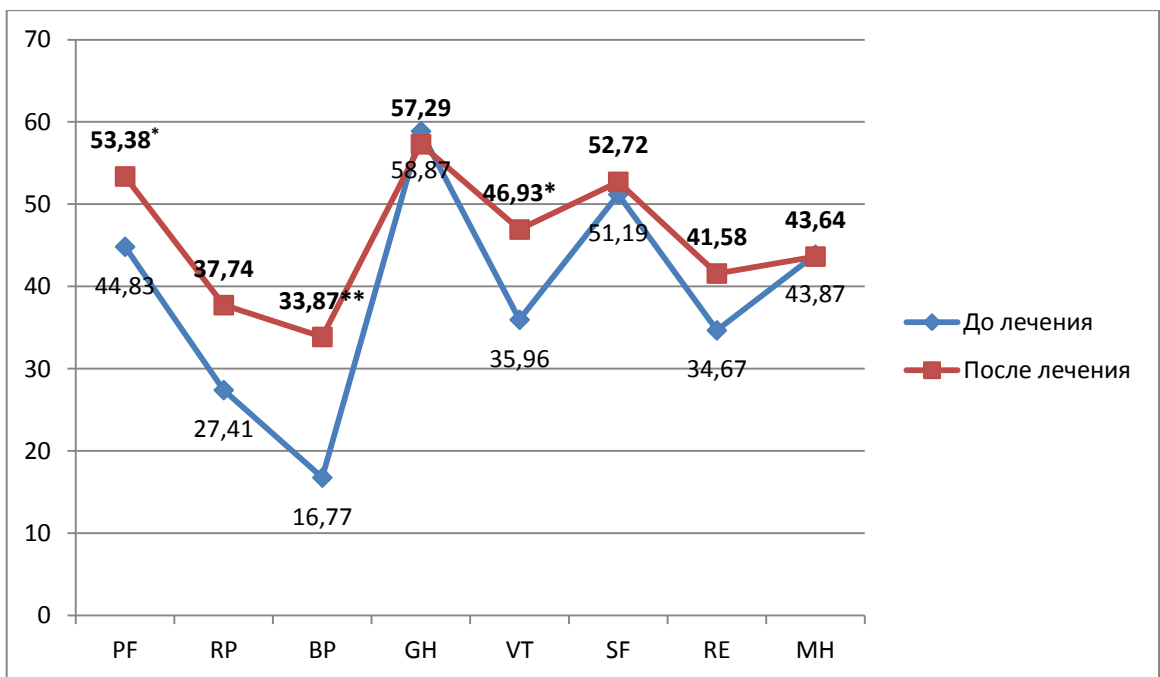


Рис. 4.13. Динамика составляющих качества жизни у пациентов группы сравнения с острым ганглионевритом до и после лечения (\*\*-  $p < 0,001$ , \*-  $p < 0,05$ ).

Таблица 4.5.

Составляющие качества жизни пациентов группы сравнения с острым ганглионевритом до и после лечения по опроснику MOS-SF-36.

Шкалы	До лечения (n=31)	Значимость различий $p^w$	После лечения (n=31)
Физическое функционирование(PF)	44,83±27,55	0,04	53,38±28,70
Роловое функционирование (RP)	27,41±31,19	0,06	37,74±37,41
Интенсивность боли (BP)	16,77±8,32	0,0001	33,87±28,12
Общее состояние здоровья (GH)	58,87±7,03	0,96	57,29±12,36
Жизненная активность (VT)	35,96±18,00	0,02	46,93±24,27
Социальное функционирование (SF)	51,19±9,14	0,63	52,72±12,68
Эмоциональное состояние (RE)	34,67±34,32	0,22	41,58±37,00
Психическое здоровье (MH)	43,87±13,60	0,98	43,64±18,04
Физический компонент здоровья(PH)	41,17±4,49	0,46	42,05±4,85

Психологический компонент здоровья(МН)	34,48±8,43	0,20	36,04±8,45
--	------------	------	------------

Исследование количественного содержания серотонина в сыворотке периферической крови и тромбоцитах до и после лечения у пациентов в остром периоде опоясывающего герпеса проводилось дважды: до лечения и в динамике через 10 дней лечения (рис.4.14).

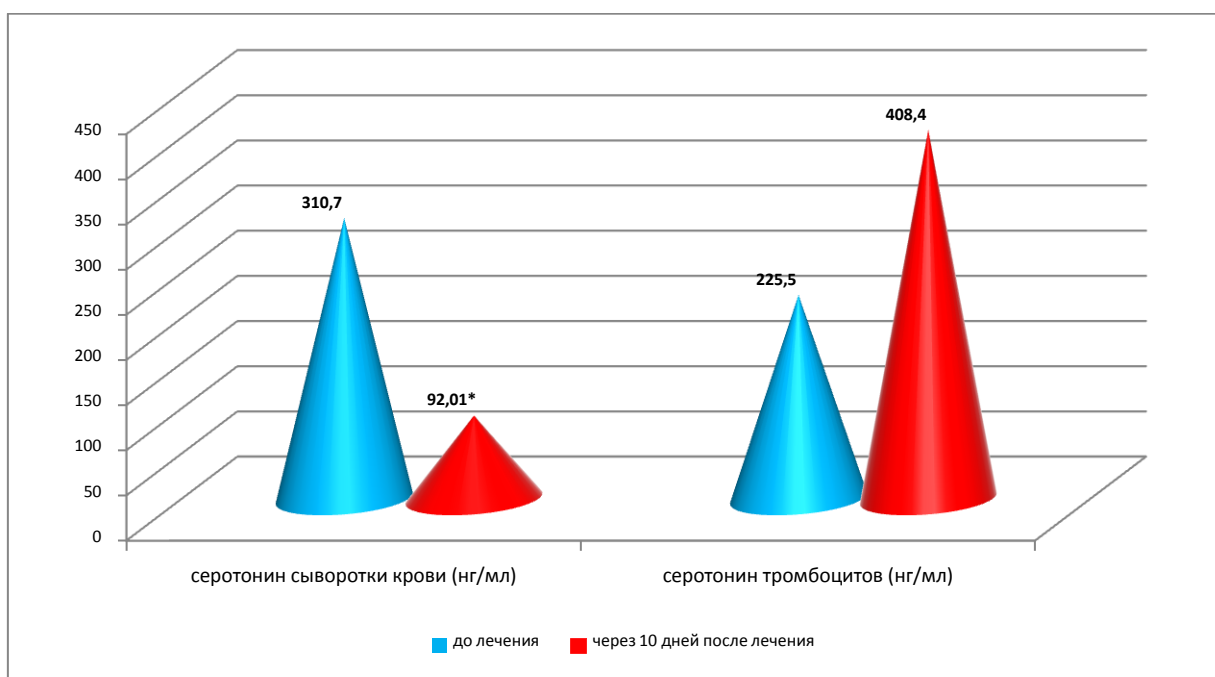


Рис. 4.14. Динамика количественного содержания серотонина сыворотки крови и тромбоцитов с острым ганглионевритом до и после лечения в группе сравнения (\*- достоверность результатов  $p < 0,05$ ).

Уровень серотонина сыворотки крови через 10 дней терапии был значительно снижен  $92,01 \pm 20,36$  нг/мл, что достоверно отличало ( $p = 0,003$ ) от показателя до лечения ( $310,79 \pm 149,47$ ). Уровень серотонина в тромбоцитах до лечения был существенно снижен  $225,54 \pm 256,53$  нг/мл, а через 10 дней после лечения  $408,45 \pm 241,52$  нг/мл, достоверных ( $p = 0,059$ ) изменений выявлено не было (табл.4.6).

*Таб.4.6. Показатели количественного содержания серотонина сыворотки крови и тромбоцитов пациентов группы с острым ганглионевритом до лечения и через 10 дней.*

Показатели	До лечения (n=31)	Значимость различий p <sup>w</sup>	После лечения (n=31)
Серотонин сыворотки крови нг/мл	310,79±149,47	0,003	92,01±20,36
Серотонин тромбоцитов нг/мл	225,54±256,53	0,059	408,45±241,52

Анализируя динамику количественного показателя серотонина в сыворотке периферической крови и тромбоцитов пациентов группы сравнения, можно сказать, что в процессе лечения наблюдается значимое снижение количественного содержания серотонина в сыворотке крови.

**Клинический пример №2 (продолжение):** Пациент В., 77 лет, получавший базисную терапию.

В результате проводимого лечения, через 10 дней сохранялись приступообразные жгучие, раздражающие боли в левой половине лица, усиливающиеся в ночное время и на холоде, так же предъявлял жалобы на повышенную утомляемость, общую слабость, тревогу.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Общемозговые и менингеальные знаки отрицательные. Походка физиологическая. Болезненность при пальпации точки выхода первой ветви тройничного нерва слева. Гипестезия болевой чувствительности в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва слева, множественные геморрагические корочки в области лба, переокулярной области и ушной раковины слева. Отечность век левого глаза. Сила рук и ног достаточна,



мышечный тонус не изменен. СХР живые, равные. Функции тазовых органов контролирует.

Диагноз: Герпетическая инфекция, опоясывающий герпес. Острый ганглионеврит I ветви тройничного нерва слева.

Результаты дополнительных методов исследования после лечения: уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS – 16 и 13 баллов соответственно, уровень депрессии по шкале Бека – 31 баллов; реактивная тревога по Спилбергеру-Ханину – 54 баллов, личностная тревога по Спилбергеру-Ханину – 78 баллов. При исследовании астении: общая астения - 20 баллов, физическая астения - 20 баллов, пониженная активность – 20 баллов, снижение мотивации – 19 баллов, психическая астения – 15 баллов. При исследовании болевого синдрома выявлен нейропатический характер боли по шкале DN-4 (7 баллов), высокий уровень нейропатической боли по шкале PainDetect (23 балла), средняя выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ (7 баллов).

При исследовании качества жизни было получено снижение показателей по всем шкалам опросника, что представлено в таблице 4.7:

*Таблица 4.7. Показатели качества жизни больного В.*

Шкалы опросника SF-36	Показатели	Шкалы опросника SF-36	Показатели
PF	30	VT	20
RP	0	SF	37
BP	80	RE	0
GH	40	MN	32

Физический компонент здоровья – 34,77, психический компонент здоровья – 26,84.

Серотонин сыворотки крови после лечения значительно снизился и составил 88,2 нг/мл (до лечения был 310,3 нг/мл), серотонин тромбоцитов после лечения - 331,7 нг/мл (до лечения – 228,4 нг/мл).

В результате проводимого лечения в группе сравнения, у пациента сохраняется выраженный нейропатический болевой, выраженная астения. Увеличение показателей тревоги и депрессии, снижение показателей качества жизни. Снижение уровня серотонина в сыворотке крови. Прогноз в плане развития постгерпетической невралгии неблагоприятен.

#### **4.3. Сравнение показателей после проведения противовирусной терапии в группах**

После проведения терапии у пациентов остром 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  $5,3 \pm 2,1$  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, Paindetekt соответственно  $4,25 \pm 3,34$ ,  $3,64 \pm 2,66$ ,  $13,00 \pm 9,44$  балла против  $1,39 \pm 3,34$ ,  $1,50 \pm 2,66$ ,  $4,57 \pm 9,44$  баллов у лиц основной группы ( $p < 0,01$ ) (рис.4.15).

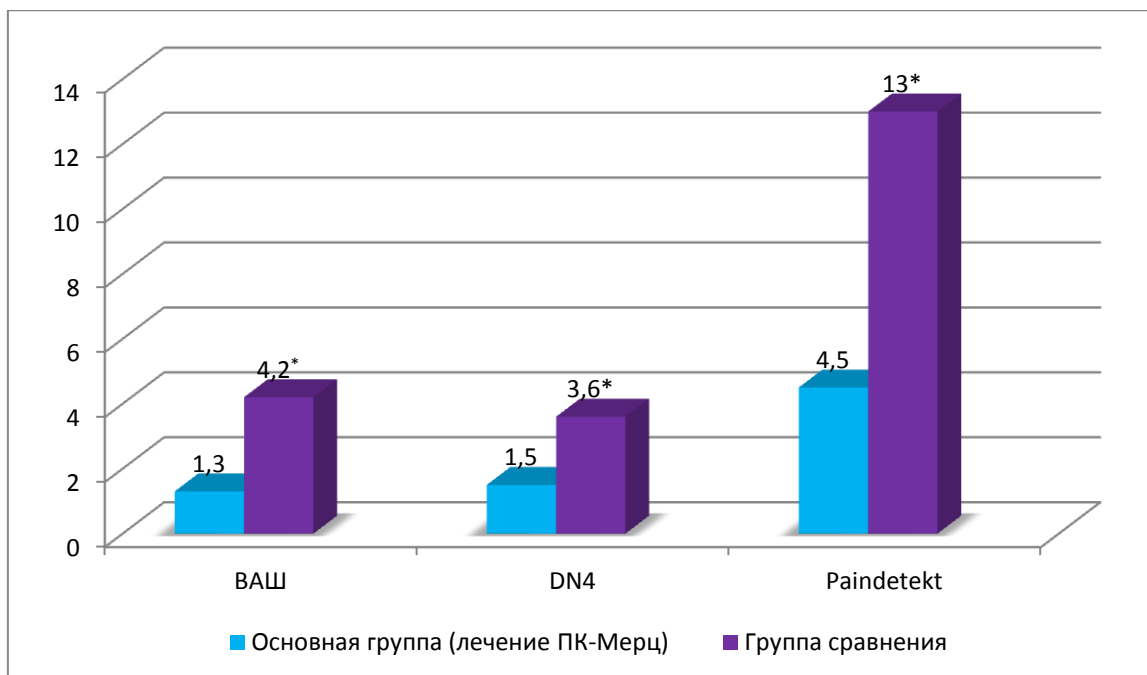


Рис. 4.15. Сравнительная характеристика групп по показателям боли по ВАШ, DN 4, Paindetekt после лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ ).

При анализе показателей тревоги и депрессии по шкале HADS после лечения выявлены статистически значимые ( $p < 0,001$ ) различия в группах:  $6,71 \pm 4,92$  и  $5,92 \pm 3,05$  балла в основной группе против  $10,80 \pm 4,30$  и  $10,74 \pm 4,85$  баллов в группе сравнения (рис.4.16).

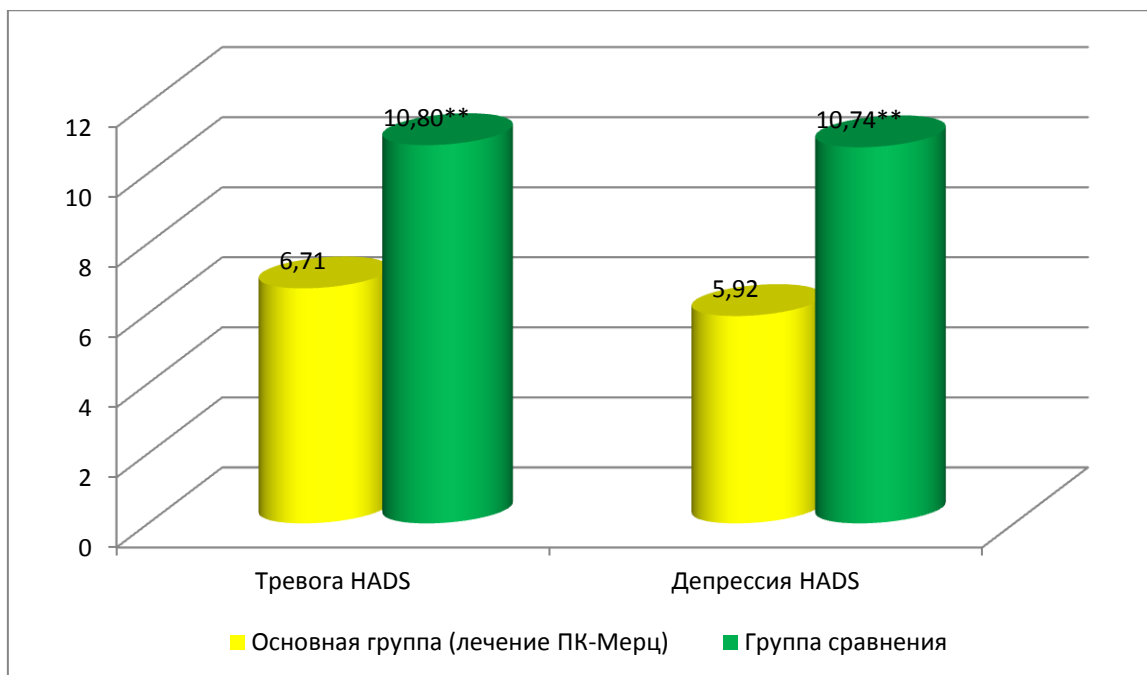


Рис. 4.16. Сравнительная характеристика групп по показателям тревоги и депрессии по шкале HADS после лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ ).

По показателям шкалы Бека (рис.4.17) уровень депрессии достоверно ( $p=0,001$ ) снизился к концу курса лечения только в основной группе с  $16,96 \pm 6,90$  до  $11,64 \pm 7,14$  балла. В группе сравнения уровень депрессии после лечения практически не изменился ( $18,83 \pm 8,69$  балла до лечения и  $19,00 \pm 10,71$  балл после лечения,  $p=0,79$ ).

При оценке эмоционально-личностных характеристик по тесту Спилбергера-Ханина (рис. 4.17) в процессе лечения отмечено снижение реактивной тревожности больных в обеих группах. Максимальное снижение уровня реактивной тревожности отмечено в основной группе – до  $40,03 \pm 10,18$  балла ( $p^{M-W} < 0,005$  между основной группой и группой сравнения). Личностная тревожность после лечения значимо ( $p=0,001$ ) снизилась с  $43,32 \pm 7,62$  балла до  $39,85 \pm 5,49$  баллов только в основной группе, в группе сравнения показатели практически не изменились (до лечения  $45,54 \pm 11,12$  балла и  $46,48 \pm 12,02$  балла 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 .

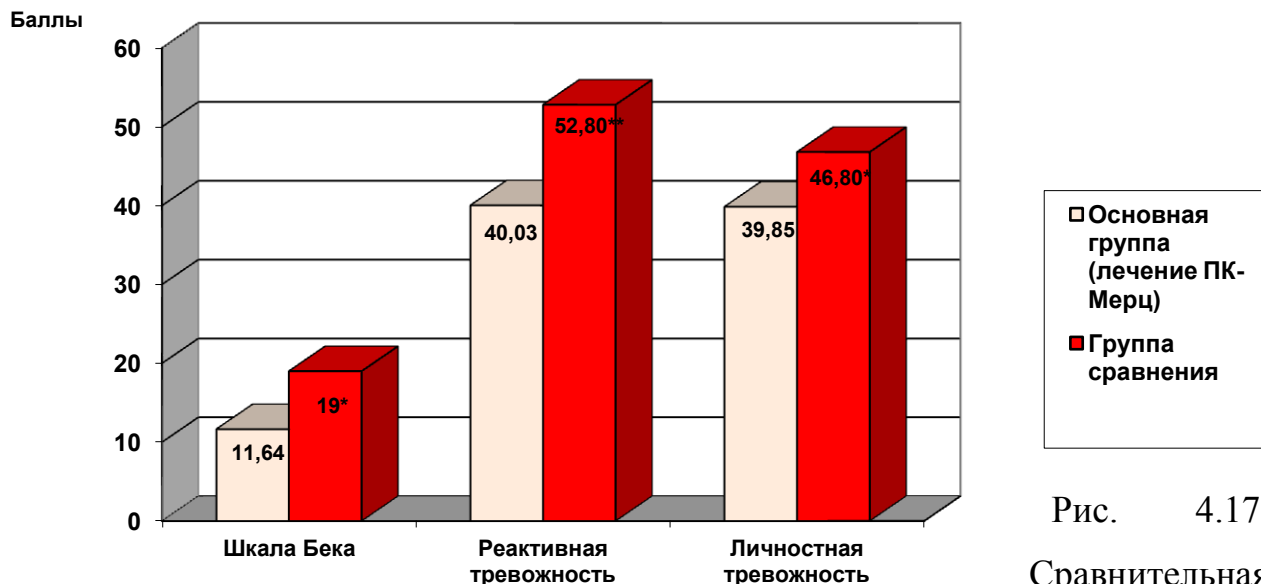


Рис. 4.17.

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 (табл.4.8). 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  $10,89 \pm 4,21$  балла, в группе сравнения до  $15,25 \pm 6,64$  балла ( $p^{M-W} < 0,004$  между основной группой и группой сравнения). Уровень физической астении в большей степени снизился в основной группе: средний балл  $11,35 \pm 3,06$ , в группе сравнения  $14,25 \pm 4,89$  ( $p^{M-W} < 0,005$  между основной группой и группой сравнения). Средний балл психической астении в основной группе снизился до  $9,96 \pm 3,64$  баллов, в группе сравнения до  $12,41 \pm 3,65$  балла ( $p^{M-W} < 0,006$  между основной группой

и группой сравнения). Средний балл пониженной активности в основной группе снизился до  $11,10 \pm 3,31$  баллов, в группе сравнения до  $14,19 \pm 4,69$  балла ( $p^{M-W} < 0,008$  между основной группой и группой сравнения). Средний балл снижения мотивации в основной группе снизился до  $9,82 \pm 2,58$  баллов, в группе сравнения снизился не достоверно до  $11,58 \pm 3,64$  балла ( $p^{M-W} < 0,04$  между основной группой и группой сравнения) (таб.4.8).

Таблица 4.8.

Сравнительная характеристика групп по показателям астении опросника MFI-20 после лечения

Подшкалы астении MFI-20	Основная группа после лечения (n=28)	Значимость различий $p^{M-W}$	Группа сравнения после лечения (n=31)
Общая астения	$10,89 \pm 4,21$	0,004	$15,25 \pm 6,64$
Физическая астения	$11,35 \pm 3,06$	0,005	$14,25 \pm 4,89$
Пониженная активность	$11,10 \pm 3,31$	0,008	$14,19 \pm 4,69$
Снижение мотивации	$9,82 \pm 2,58$	0,04	$11,58 \pm 3,64$
Психическая астения	$9,96 \pm 3,64$	0,006	$12,41 \pm 3,65$

Через 3 месяца после начала лечения исследуемые группы больных оказались статистически значимо (по критерию Манна-Уитни) различными по показателям физического компонента здоровья: физическое

функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP) (рис.4.18).

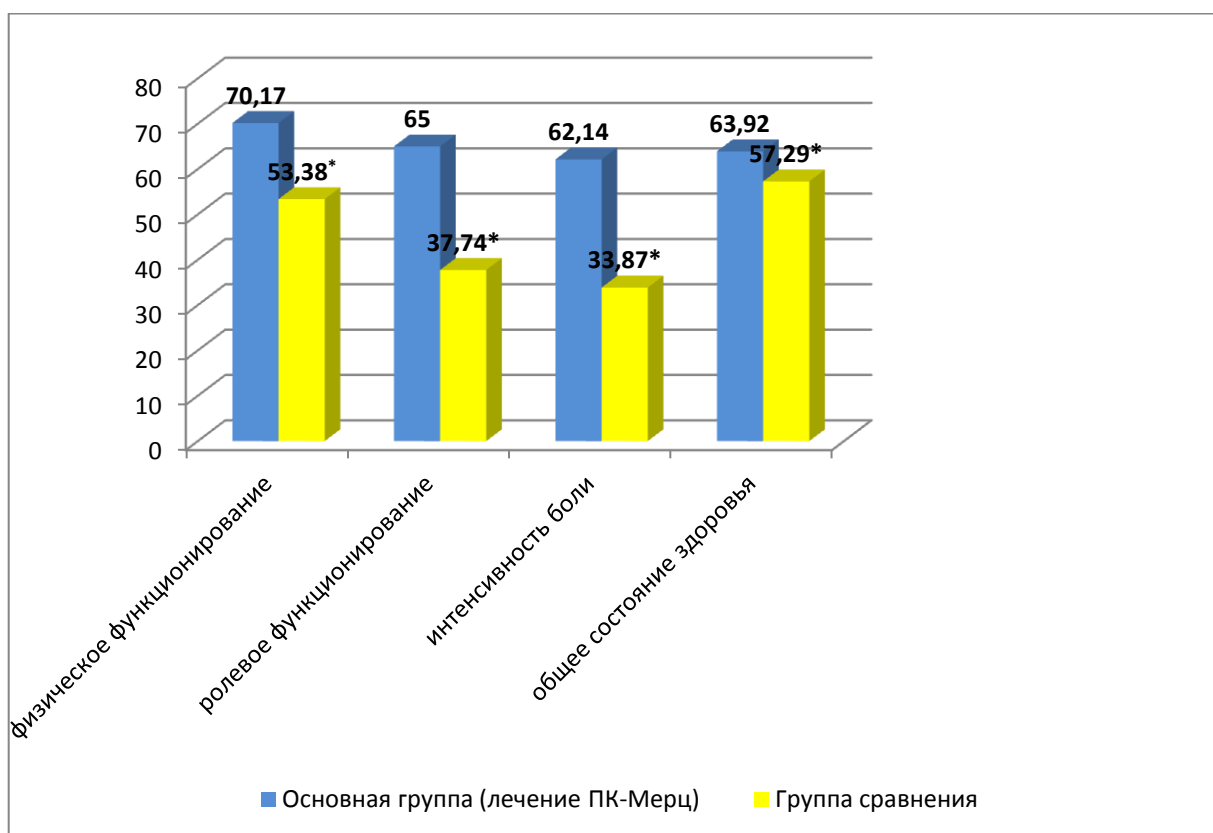


Рис. 4.18. Сравнительная характеристика показателей физического компонента здоровья групп после лечения (\*-  $p < 0,05$ ; \*\*-  $p < 0,001$ )

Исследуемые группы больных спустя 3 месяца после начала лечения оказались так же статистически значимо (по критерию Манна-Уитни) различными по показателям оценки психологического компонента здоровья качества жизни (MOS-SF-36): жизненная активность (VT), психическое здоровье (MH), социальное функционирование (SF) (рис.4.19).

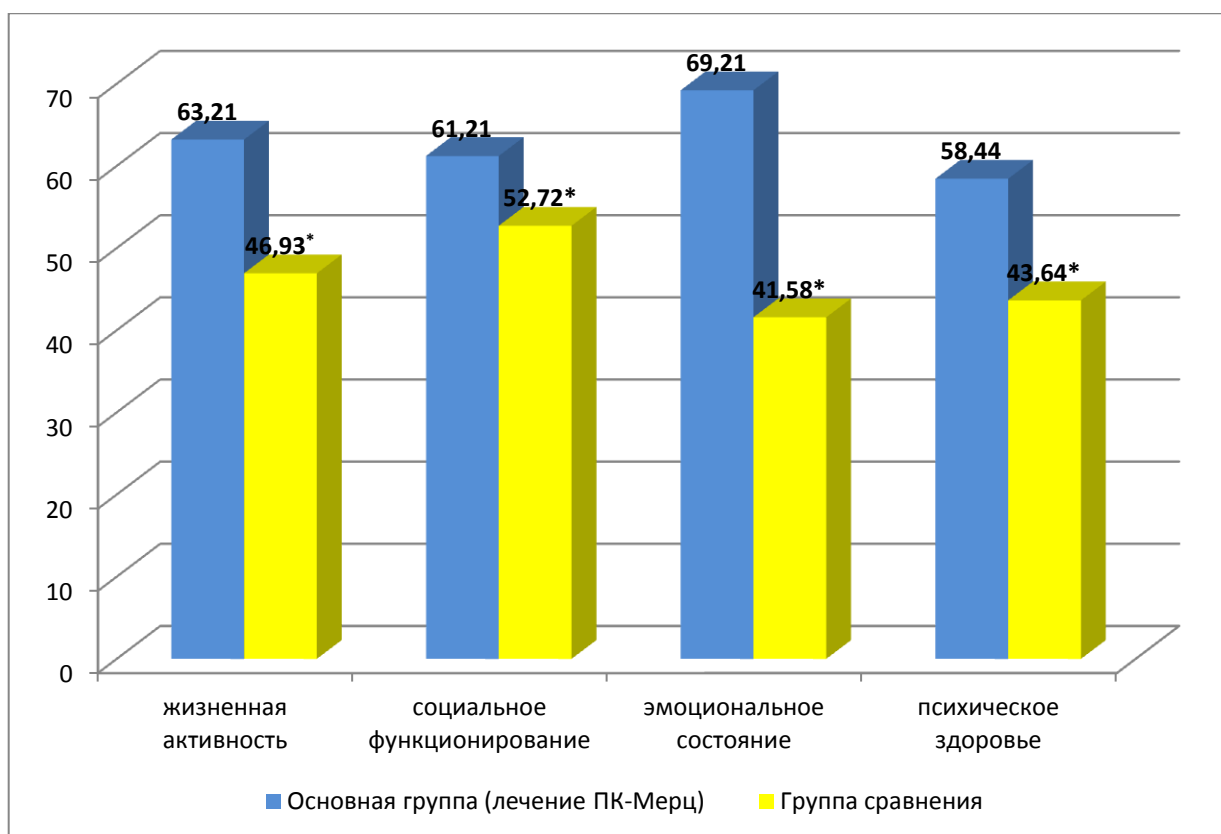


Рис. 4.19. Сравнительная характеристика показателей психологического компонента здоровья групп после лечения (\*-  $p < 0,05$ ; \*\*-  $p < 0,001$ ).

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  $58,44 \pm 17,79$ . 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  $70,17 \pm 23,23$ , ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) до  $65,00 \pm 29,90$ , интенсивность боли (BP) до  $62,14 \pm 14,49$ , жизненная активность (VT) до  $63,21 \pm 19,35$ , социальное функционирование (SF) до  $61,87 \pm 11,00$ , общее здоровье (GH) до  $63,92 \pm 6,57$  и эмоционального функционирования (RE) до  $69,21 \pm 25,74\%$  (таб.4.9).

Таблица 4.9.



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)	Значимость различий между группами $p^{M-W}$	Группа сравнения (n=31)
Физическое функционирование (PF)	70,17±23,23	0,03	53,38±28,70
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	65,00±29,90	0,005	37,74±37,41
Интенсивность боли (BP)	62,14±14,49	0,006	33,87±28,12
Общее состояние здоровья (GH)	63,92±6,57	0,01	57,29±12,36
Жизненная активность (VT)	56,29 ± 2,55	0,01	46,93±24,27
Социальное функционирование (SF)	61,87±11,00	0,008	52,72±12,68
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	69,21 ±25,74	0,004	41,58±37,00
Психическое здоровье (MH)	58,44±17,79	0,001	43,64±18,04

Полученные данные достоверно свидетельствуют об улучшении качества жизни больных в остром периоде опоясывающего герпеса, получавших лечение ПК-Мерц (амантадина сульфат) (рис.4.20).

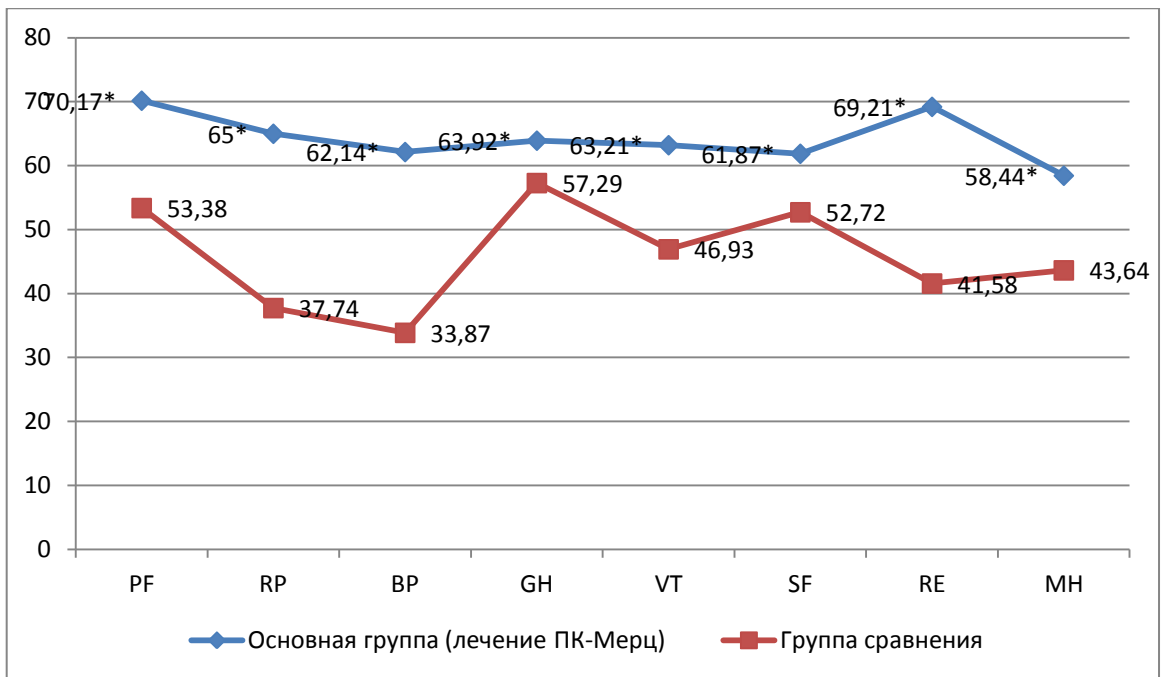


Рис. 4.20. Сравнительная характеристика составляющих качества жизни групп после лечения (\*\*-  $p < 0,001$ , \*- $p < 0,05$ )

Данные лабораторного исследования количественного содержания серотонина сыворотки периферической крови и тромбоцитов до и после лечения (рис.4.21) у пациентов в остром периоде после опоясывающего герпеса дали сопоставимые статистически результаты (по критерию Манна-Уитни) у больных всех групп (табл.4.10). Уровень серотонина в сыворотке периферической крови у больных основной группы не изменился и составил  $209,26 \pm 47,99$  нг/мл, а в группе сравнения значимо снизился до  $92,01 \pm 20,36$  нг/мл ( $p = 0,001$ ). Концентрация серотонина в тромбоцитах после лечения не имела статистически значимых различий (в основной группе  $355,39 \pm 249,15$  нг/мл и в группе сравнения  $408,45 \pm 241,52$  нг/мл,  $p = 0,64$ ).

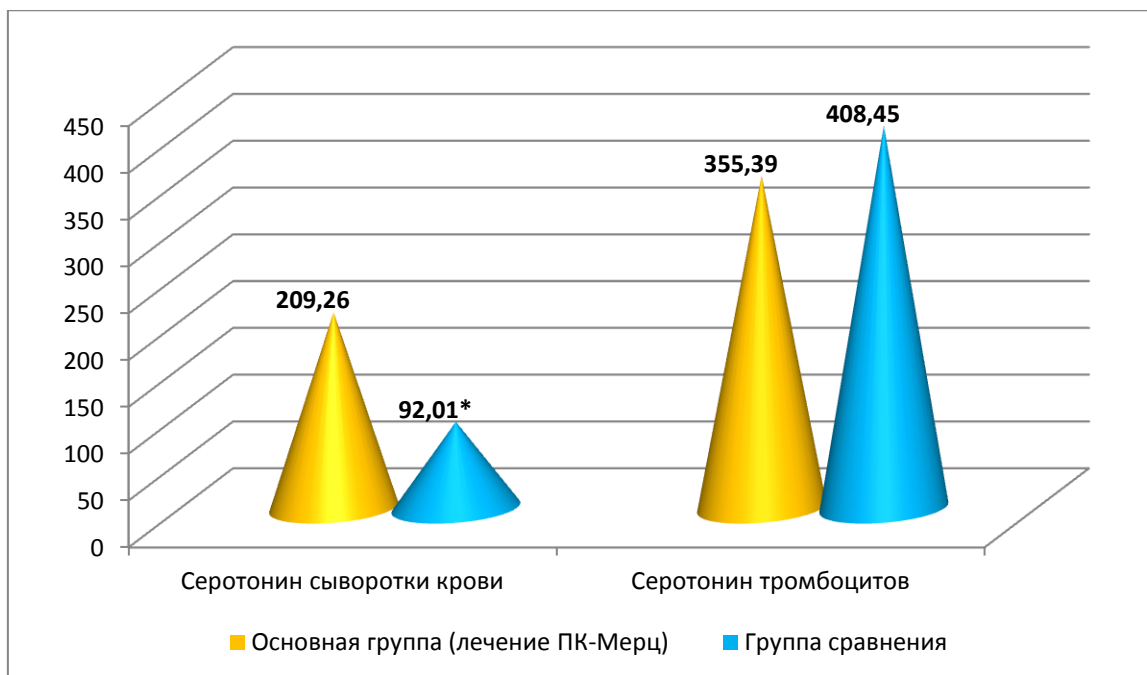


Рис. 4.21. Сравнительная характеристика количественного содержания серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах пациентов групп после лечения (\*- достоверность результатов  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ ).

Таблица 4.10.

Сравнительная характеристика групп по показателям количественного содержания серотонина сыворотки крови и тромбоцитов.

Показатели	Основная группа (n=28)	Значимость различий между группами $p^{M-W}$	Группа сравнения (n=31)
Серотонин сыворотки крови нг/мл	209,26±47,99	0,001	92,01±20,36
Серотонин тромбоцитов крови нг/мл	355,39 ±249,15	0,64	408,45±241,52

Таким образом, при сравнительном анализе групп, установлено статистически значимое изменение болевого статуса в виде снижения показателей боли в обеих группах, однако у пациентов группы сравнения показатели боли были статистически значимо выше, чем в основной группе. На фоне терапии амантадина сульфата (ПК-Мерц) наблюдалось более видимое уменьшение или исчезновение нейропатического болевого синдрома вскоре после начала приёма препарата (боль в среднем сохранялась в течение  $5,3 \pm 2,1$  дня), она меньше влияла на поведение, активность и объем выполняемых работ. Пациенты, не получавшие препарат, жаловались на боль в течение почти всего периода пребывания в стационаре. В группе больных, получавших амантадина сульфата (ПК-Мерц) установлено статистически отличное от исходных до лечения изменение суммы баллов тревоги и депрессии по шкале HADS, депрессии по шкале Бека и улучшение показателей астении по данным опросника MFI-20.

После проводимого лечения в обеих группах пациентов отмечается положительная динамика субъективных и объективных показателей разных сторон качества жизни. В основной группе больных, получавших амантадина сульфат (ПК-Мерц) установлено статистически отличное ( $p < 0,05$ ) от исходных до лечения изменение суммы баллов по всем составляющим показателям качества жизни. В результате проведенной терапии амантадина сульфат (ПК-Мерц) получены существенно более высокие параметры качества жизни по опроснику SF-36 в основной группе наблюдения. Достоверно выросли показатели физического функционирования (переносимость физических нагрузок и роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности). При выполнении своих обычных повседневных обязанностей пациенты отмечали повышение внутренней энергии и энтузиазма. Так как для большинства пациентов психологический статус тесно связан с физическим и функциональным, то улучшение общего физического состояния оказывало положительный эффект и на осознание своего психического здоровья. Пациенты отмечали повышение своей

социальной активности, получали удовлетворение от возможности поддерживать контакты с окружающими.

Только в основной группе, через 10 дней, уровень серотонина в сыворотке крови существенно не изменился -  $209,26 \pm 47,95$  нг/мл, что достоверно не отличалось ( $p=0,059$ ) от показателя до лечения ( $301,90 \pm 154,74$ ). Уровень серотонина в тромбоцитах до лечения был существенно снижен  $171,36 \pm 214,60$  нг/мл, а через 10 дней после лечения достоверно ( $p=0,016$ ) вырос до  $355,39 \pm 249,15$  нг/мл, в связи с чем можно сделать вывод, что амантадина сульфат (ПК-Мерц) препятствует истощению антиноцицептивной серотонинергической системы и обладает серотонин-протективным действием. В группе сравнения через 10 дней после лечения уровень серотонина в сыворотке крови значительно снизился до  $92,01 \pm 20,36$  нг/мл (до лечения –  $310,79$  нг/мл), что связано с продолжительным нейропатическим болевым синдромом. Серотонин тромбоцитов после лечения существенно не изменился. Таким образом, можно достоверно судить о степени влияния препарата на антиноцицептивную серотонинергическую систему, препятствуя её истощению, способствует уменьшению нейропатической боли, снижению уровней тревоги и депрессии, улучшению качества жизни.

## ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БОЛЕВОГО, ПСИХОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ СЕРОТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ТРОМБОЦИТАХ В КАТАМНЕЗЕ

### 5.1. Прогнозирование постгерпетической невралгии в остром периоде опоясывающего герпеса

Мы изучили катамнез у всех пациентов через 3 месяца. В результате у 20 (33,9%) из 59 человек 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,  $p=0,0265$ ).

Мы сравнили у пациентов с развившейся ПГН показатели боли, тревоги, депрессии, качества жизни и уровень серотонина в сыворотке периферической крови и тромбоцитов в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения.

В остром периоде ОГ группа с ПГН составила 20 человек, из них 7 мужчин и 13 женщин в возрасте 63-83 года (средний возраст  $71,55 \pm 5,82$  лет). В группе без ПГН было 39 человек, из них 13 мужчин и 26 женщин в возрасте 19-77 лет (средний возраст  $52,84 \pm 16,02$  лет). В нашем исследовании получены достоверные данные ( $p < 0,01$ ), что ПГН подвержены пациенты старше 60 лет. Распределение больных по возрастным группам представлено в таблице 5.1.

**Таблица 5.1**

Распределение больных по возрастному критерию.

Группа, n	Группа с ПГН (n=20)	Группа без ПГН (n=39)	p
Средний возраст, лет	$71,55 \pm 5,82$	$52,84 \pm 16,02$	$p < 0,01$

При сравнении болевого статуса по опроснику DN4 значимых различий выявлено не было, в обеих группах боль имела нейропатический характер и показатели были высокие, в группе с ПГН  $7,40 \pm 1,27$ , в группе без ПГН  $6,74 \pm 1,18$  балла. По шкале ВАШ показатели боли были статистически значимо выше ( $p=0,001$ ) у больных, которых развилась через 3 месяца ПГН ( $8,75 \pm 1,25$  балла против  $7,48 \pm 1,41$ ). При оценке опросника Paindetekt так же выявлены достоверно значимые различия ( $p=0,005$ ), в группе с ПГН показатели нейропатической боли были выше ( $23,65 \pm 4,82$  балла против  $19,89 \pm 5,99$ ) (рис. 5.1).

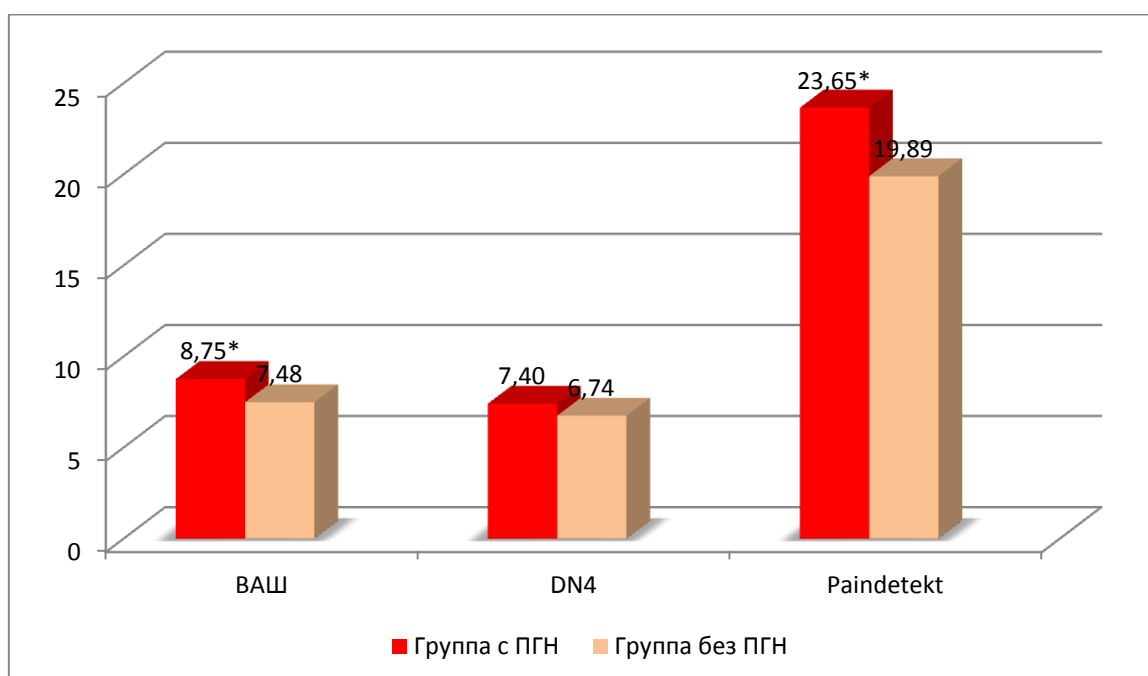


Рис. 5.1. Сравнительная характеристика групп по показателям боли по ВАШ, DN 4, Paindetekt до лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ ).

Таким образом, можно судить о том, что пациенты с высокими показателями боли в остром периоде опоясывающего герпеса более подвержены развитию ПГН.

При анализе показателей депрессии по шкале HADS до лечения выявлены статистически значимые ( $p=0,0003$ ) различия в группах: у

больных с ПГН составили  $12,95 \pm 4,07$  балла и  $8,15 \pm 4,27$  балла в группе без ПГН (рис.5.2). Показатели тревоги так же имели достоверно ( $p=0,01$ ) высокие показатели в первой группе ( $11,65 \pm 2,70$  балла против  $8,84 \pm 4,27$ ) (рис.5.3).

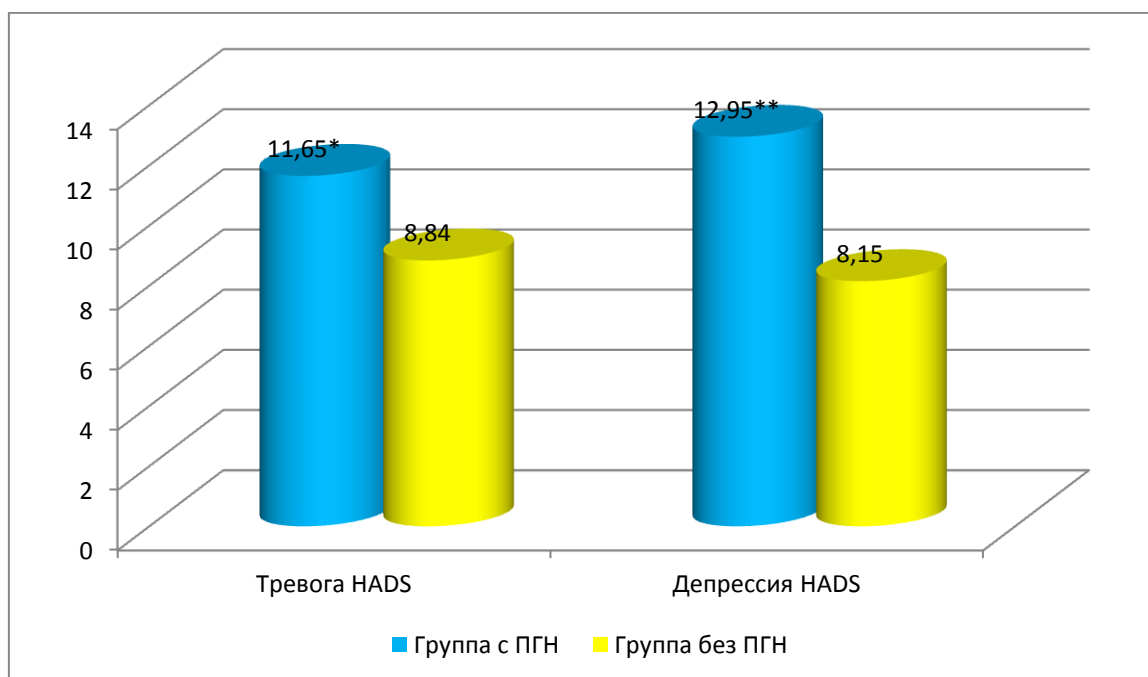


Рис.5.2. Сравнительная характеристика групп по показателям тревоги и депрессии по шкале HADS до лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ ).

По показателям шкалы Бека (рис.5.3) уровень депрессии достоверно выше ( $p=0,0006$ ) был в группе с ПГН  $23,15 \pm 7,58$  балла против  $19,89 \pm 5,99$  балла.

При оценке эмоционально-личностных характеристик по тесту Спилбергера-Ханина (рис. 5.3) реактивная тревожность статистически значимых различий не имела и была высокой в обеих группах ( $59,40 \pm 11,62$  и  $54,56 \pm 10,63$  балла). Личностная тревожность до лечения значимо ( $p=0,001$ ) выше была в группе с ПГН  $50,55 \pm 9,84$  балла, а в группе сравнения  $41,38 \pm 7,94$  баллов.



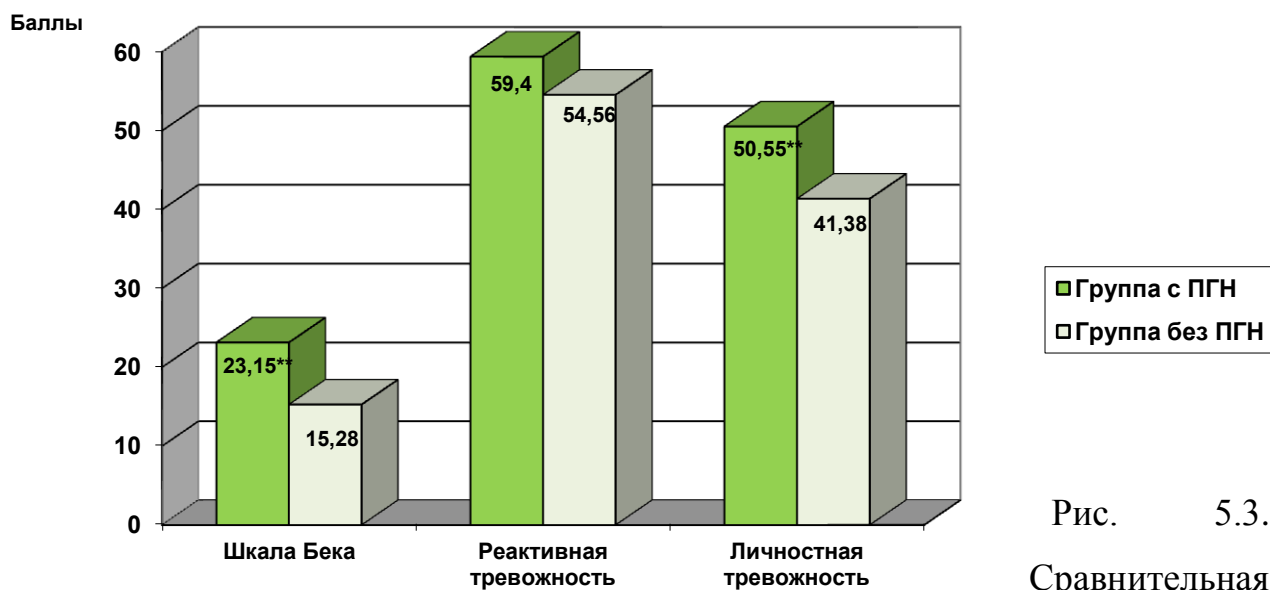


Рис. 5.3.

Сравнительная

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

ПГН развилась у пациентов с более высокими показателями тревоги и депрессии в остром периоде опоясывающего герпеса.

При сравнении показателей астении по данным опросника MFI-20 получены статистически значимые различия в группах по всем подшкалам (таб.5.2). В обеих группах у пациентов были астенические расстройства, но выраженнее они были в группе с развитием в дальнейшем ПГН.

Таблица 5.2.

Сравнительная характеристика групп по показателям астении опросника MFI-20 до лечения

Подшкалы астении MFI-20	Группа с ПГН (n=20)	Значимость различий $p^{M-W}$	Группа без ПГН (n=39)
Общая астения	18,70±1,92	0,002	15,56±3,96
Физическая астения	18,30±2,02	0,0002	14,82±3,64
Пониженная	18,20±1,28	0,0002	14,66±3,87

активность			
Снижение мотивации	13,25±1,91	0,001	11,33±2,44
Психическая астения	16,30±2,45	0,0003	12,71±3,94

При изучении качества жизни статистически значимые различия выявлены по показателям физического функционирования (PF), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), интенсивности боли (BP), жизненной активности (VT), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) и психического здоровья (MH) (рис.5.4). По шкале физического функционирования пациенты с ПГН в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения (27,75±17,20%) имели значимо ( $p=0,00004$ ) более низкие результаты, чем в группе сравнения (57,94±27,66%). Показатель по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием у пациентов с ПГН (7,50±14,28%) так же был значимо ниже ( $p=0,00006$ ), чем в группе сравнения (45,89±35,42%). Показатель интенсивности боли у пациентов с ПГН (7,0±5,70%) был ниже ( $p=0,004$ ) против 14,87±7,20%. Показатели жизненной активности были значимо ниже ( $p=0,001$ ) в группе с ПГН (29,25 ± 12,06% против 45,25±18,13%). По шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием достоверно низкие ( $p=0,0004$ ) показатели были так же в группе с ПГН (13,20 ±19,74% против 46,05±34,08%). Показатели психического здоровья значимо ниже ( $p=0,007$ ) в группе с ПГН (39,60±11,52% против 50,56±14,52%). Только по шкалам общего состояния здоровья и социального функционирования достоверно значимых различий в группах выявлено не было (таб.5.3).

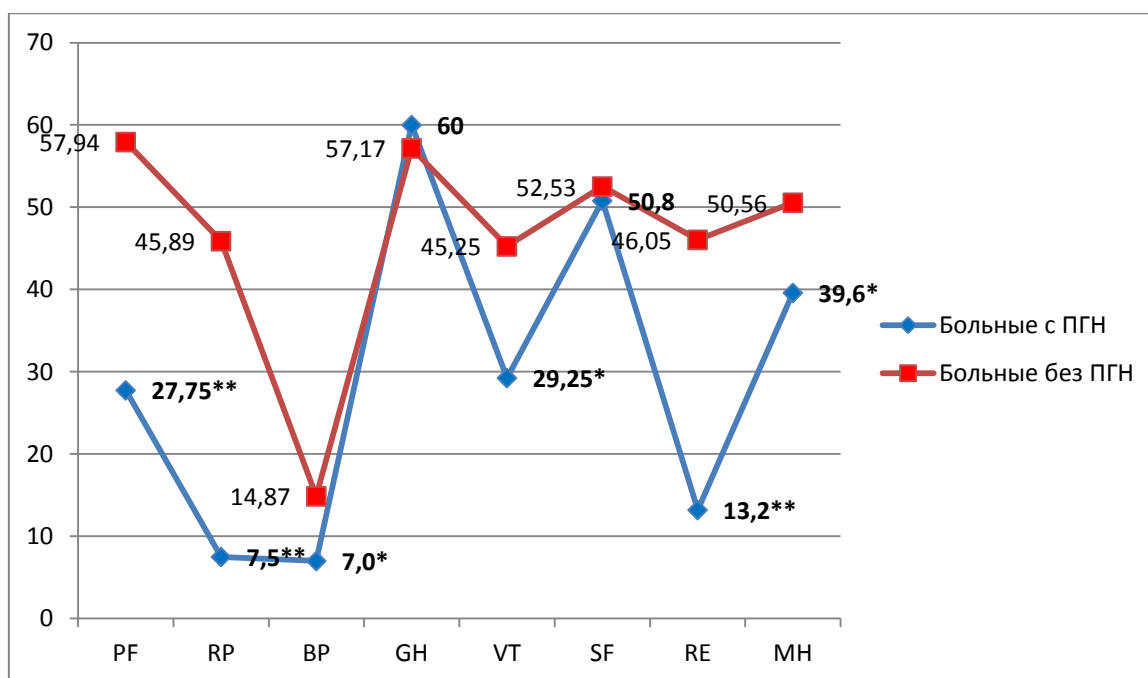


Рис. 5.4. Сравнительная характеристика составляющих качества жизни групп в остром периоде опоясывающего герпеса до лечения (\*\*-  $p < 0,001$ , \*-  $p < 0,05$ )

Таблица 5.3

Сравнительная характеристика групп по составляющим качества жизни больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта после лечения по опроснику MOS-SF-36

Шкалы	Группа с ПГН (n=20)	Значимость различий между группами $p_{M-W}$	Группа без ПГН (n=39)
Физическое функционирование (PF)	27,75±17,20	0,00004	57,94±27,66
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	7,50±14,28	0,00006	45,89±35,42

(RP)			
Интенсивность боли (BP)	7,0±5,70	0,004	14,87±7,20
Общее состояние здоровья (GH)	60,00±6,68	0,08	57,17±6,66
Жизненная активность (VT)	29,25 ± 12,06	0,001	45,25±18,13
Социальное функционирование (SF)	50,80±8,98	0,602	52,53±9,66
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	13,20 ±19,74	0,0004	46,05±34,08
Психическое здоровье (MH)	39,60±11,52	0,007	50,56±14,52
Физический компонент здоровья	39,20±4,30	0,002	42,72±4,76
Психический компонент здоровья	31,84±7,59	0,0002	38,29±7,09

Данные лабораторного исследования количественного содержания серотонина сыворотки периферической крови и тромбоцитов в остром периоде до лечения (рис.5.5) у данных групп статистических различий не имели (табл.5.4). Уровень серотонина в сыворотке периферической крови у больных с ПГН составил 308,83±157,96 нг/мл, а в группе сравнения – 339,63±181,38 нг/мл (p=0,742). Концентрация серотонина в тромбоцитах 186,69 ±209,18 нг/мл и 280,27±270,96 нг/мл соответственно, (p=0,645). При сравнении с группой здоровых лиц показатели серотонина сыворотки крови статистически значимых различий не имели в обеих группах, а вот серотонин тромбоцитов был значимо (p=0,005) снижен только в группе с ПГН в сравнении с группой здоровых лиц.

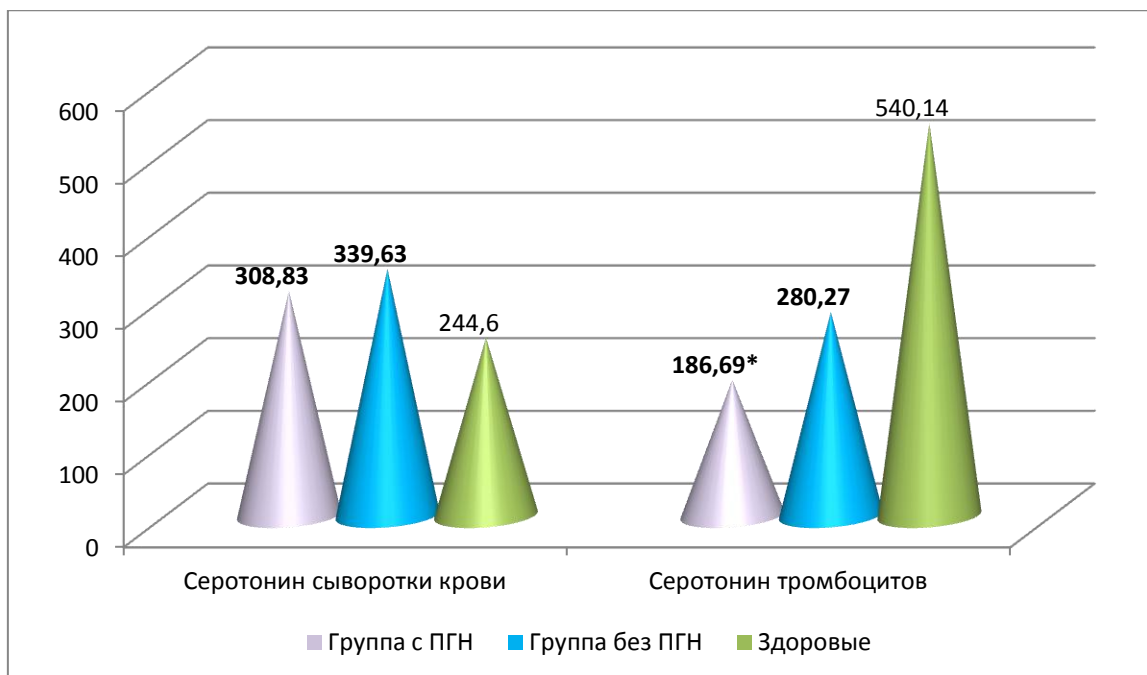


Рис.5.5. Сравнительная характеристика количественного содержания серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах пациентов групп в остром периоде ОГ до лечения (\*- достоверность результатов  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ ).

Таблица 5.4.

Сравнительная характеристика групп по показателям количественного содержания серотонина сыворотки крови и тромбоцитов в остром периоде ОГ.

Показатели	Группа с ПГН (n=20)	Значимость различий между группами $p^{M-W}$	Группа без ПГН (n=39)
Серотонин сыворотки крови нг/мл	308,83±157,96	0,742	339,63±181,38
Серотонин тромбоцитов	186,69 ±209,18	0,645	280,27±270,96

нг/мл			
-------	--	--	--

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.

## **5.2. Сравнительное проспективное исследование показателей у пациентов в остром периоде опоясывающего герпеса и при постгерпетической невралгии**

Через 3 месяца мы сравнили показатели у больных при сформировавшейся постгерпетической невралгии (20 человек) с показателями острого периода опоясывающего герпеса тех же пациентов. Интенсивность боли у больных при ПГН сохранялась высокой, как и в остром периоде и по ВАШ составила  $8,20 \pm 1,39$  балла против  $8,75 \pm 1,25$  баллов, достоверных различий не имела ( $p=0,10$ ). Боль при ПГН имела также характеристики нейропатической, что подтверждали средние цифры по опроснику DN4 –  $7,00 \pm 1,29$  балла (против  $7,4 \pm 1,27$  баллов,  $p=0,43$ ), а по шкале PainDetekt –  $23,00 \pm 4,50$  балла (против  $23,65 \pm 4,82$  баллов,  $p=0,65$ ), что не превышало показатели острого периода (рис.5.6).

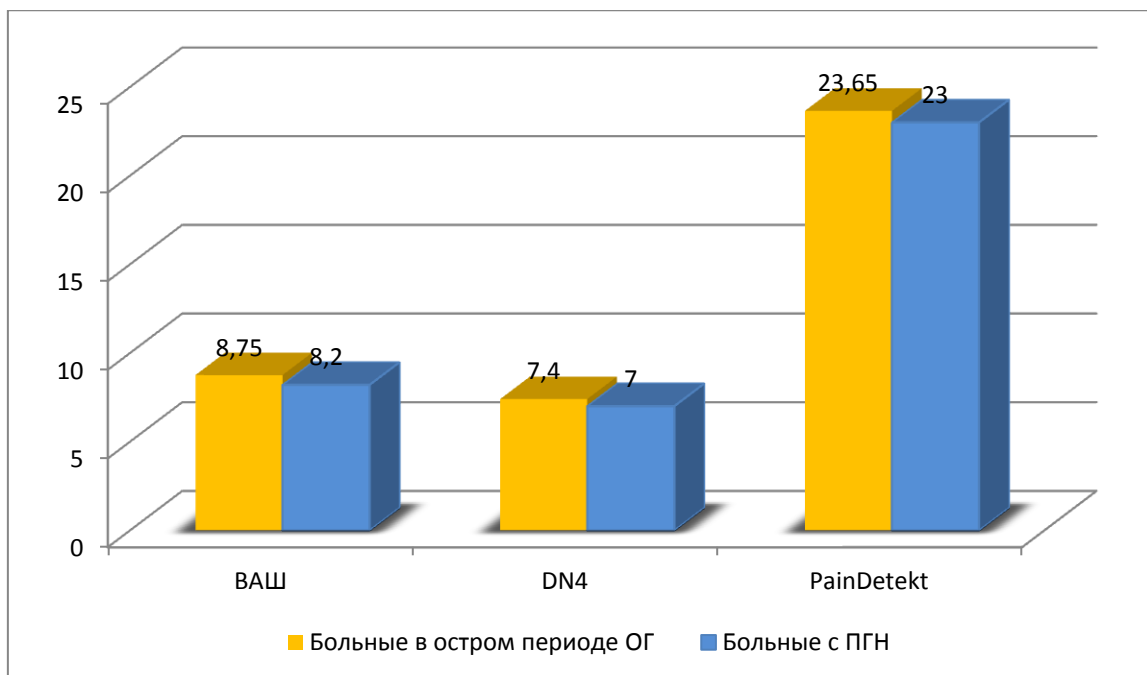


Рис. 5.6. Сравнительная характеристика групп по показателям боли по ВАШ, DN 4, PainDetekt (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ ).

При анализе тревоги и депрессии по шкале HADS, показатели в обеих группах были достоверно ( $p < 0,001$ ) высокими, чем у здоровых лиц (тревога –  $4,85 \pm 2,51$  балла и депрессия -  $3,05 \pm 1,90$  балла), но достоверно не отличались между собой (тревога у больных при ПГН составила  $11,15 \pm 3,61$  балла, а в остром периоде ОГ  $11,65 \pm 2,70$  балла,  $p = 0,98$ ; депрессия –  $15,10 \pm 3,71$  балла против  $12,95 \pm 4,07$ ,  $p = 0,07$ ) (рис.5.7). При оценке показателей депрессии по шкале Бека в обеих группах она была выраженной и так же была статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше в сравнении с группой контроля ( $4,2 \pm 1,90$  балла), но при сравнении групп показатели были достоверно выше ( $p = 0,01$ ) в группе больных при ПГН –  $29,20 \pm 6,59$  балла, чем в остром периоде ОГ –  $23,15 \pm 7,58$  балла (рис.5.7).

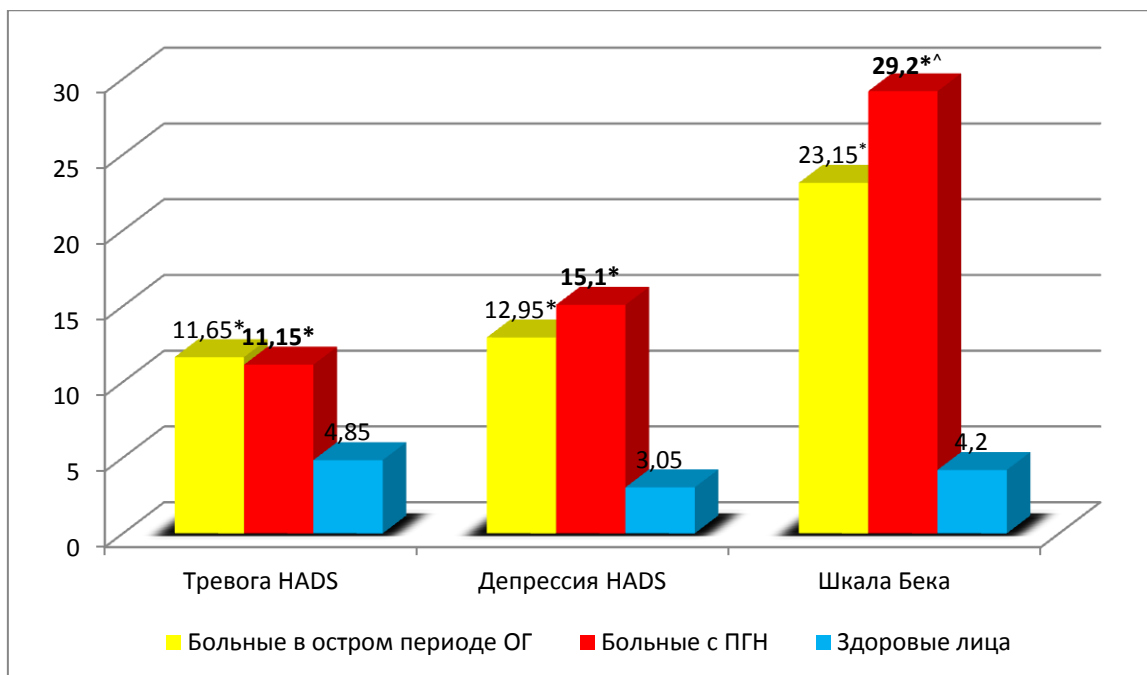


Рис.5.7. Сравнительная характеристика групп по показателям тревоги и депрессии по шкале HADS и депрессии по шкале Бека (\* - достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия от группы контроля, ^ - достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия между группами при ПГН и в остром периоде ОГ).

При оценке эмоционально-личностных характеристик по тесту Спилбергера-Ханина (рис. 5.8) показатели реактивной тревожности были значимо ( $p < 0,001$ ) высокими как у больных при ПГН ( $50,50 \pm 6,64$  балла), так и у больных в остром периоде ОГ ( $59,40 \pm 11,62$  балла), чем в группе здоровых лиц ( $32,60 \pm 2,96$  балла), но при сравнении больных при ПГН и больных в остром периоде ОГ статистически значимо ( $p = 0,01$ ) выше РТ была у больных второй группы. Показатели личностной тревожности у больных при ПГН ( $63,20 \pm 8,86$  балла) и больных в остром периоде ОГ ( $50,55 \pm 9,84$  балла) так же были значимо ( $p < 0,001$ ) высокими в обеих группах в сравнении с группой здоровых лиц ( $37,10 \pm 3,95$  балла), но при сравнении пациентов при ПГН и пациентов острого периода инфекции ЛТ значимо ( $p = 0,0002$ ) выше была в первой группе.



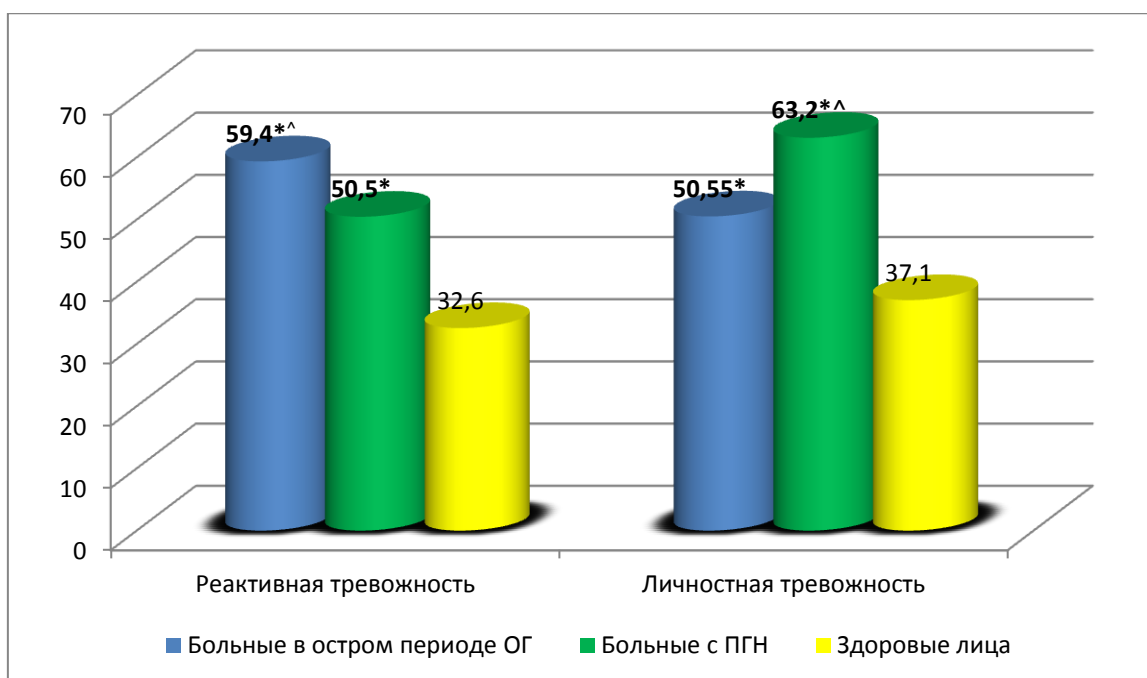


Рис. 5.8. Сравнительная характеристика групп по показателям реактивной и личностной тревожности тесту Спилбергера-Ханина (\* - достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия от группы контроля, ^ - достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия между группами при ПГН и в остром периоде ОГ).

При сравнении показателей астении по данным опросника MFI-20 у больных при ПГН и больных в остром периоде ОГ статистически значимых различий по всем подшкалам не было, в обеих группах они были высокими (больше 12 баллов). Значимо ( $p < 0,001$ ) высокие показатели астении по всем подшкалам были в обеих группах в сравнении с группой здоровых лиц (таб.5.5).

Таблица 5.5.

Сравнительная характеристика групп по показателям астении опросника MFI-20.

Подшкалы астении MFI-20	Контрольная группа здоровых лиц (n=20)	Группа в остром периоде ОГ (n=20)	Группа с ПГН (n=20)
Общая астения	8,15±1,30	18,70±1,92**	16,15±4,95**
Физическая астения	6,15±1,30	18,30±2,02**	17,00±2,53**
Пониженная активность	6,80±1,19	18,20±1,28**	17,05±2,56**
Снижение мотивации	4,55±0,82	13,25±1,91**	13,30±2,15**
Психическая астения	6,70±1,30	16,30±2,45**	15,40±4,62**

Примечание: \*\* - достоверно значимые ( $p < 0,001$ ) различия от группы контроля.

Качество жизни пациентов с нейропатическим болевым синдромом при герпетической zoster-вирусной инфекции по всем его составляющим значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в группе здоровых лиц, как в остром периоде ОГ, так и через 3 месяца при формировании ПГН (табл.5.6).

По шкале физического функционирования (PF) у пациентов при ПГН ( $28,25 \pm 18,65\%$ ) и пациентов в остром периоде ОГ ( $27,75 \pm 17,20\%$ ) были низкие показатели и достоверных различий не имели, в сравнении с группой здоровых лиц ( $80,25 \pm 14,64\%$ ) были значимо ( $p < 0,001$ ) снижены (рис.5.9). Это обусловлено тем, что физическая активность пациентов значительно ограничивалась выраженным нейропатическим болевым синдромом в обеих группах, который в большинстве случаев сопровождался аллодинией – усиление боли при нанесении не болевого стимула (прикосновение одежды, воды, ветра). Показатель по шкале ролевого функционирования,

обусловленного физическим состоянием (RP) был значимо снижен и в группе при ПГН ( $8,75 \pm 16,77\%$ ) и в группе острого периода ОГ ( $7,50 \pm 14,28\%$ ) и статистических различий выявлено не было, а в сравнении с группой контроля ( $62,50 \pm 35,81\%$ ) показатели были значимо ( $p < 0,001$ ) ниже (рис.5.9). У пациентов с herpes zoster из-за наличия выраженного болевого синдрома с явлениями аллодинии, дизестезии и гиперпатии снижается способность к исполнению типичной для специфического возраста и социальной принадлежности работы (ходьба на работу, сама работа, домашнее хозяйство). По шкале интенсивности боли (BP) в обеих группах показатели были высокие и достоверных различий не имели ( $71,50 \pm 15,31\%$  и  $78,50 \pm 9,88\%$ ) (рис.5.6). С помощью шкалы общего состояния здоровья (GH) пациентами оценивалось субъективное восприятие предшествующего и настоящего состояния здоровья, определялись его перспективы, отличий у больных выявлено не было. Показатели по шкале общего здоровья у пациентов при ПГН и в остром периоде ОГ ( $56,50 \pm 10,27\%$  и  $60,00 \pm 6,68\%$  соответственно) были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в контрольной группе ( $66,65 \pm 9,55\%$ ) (рис.5.6). По шкале жизненной активности (VT) показатели у больных при ПГН ( $28,00 \pm 15,33\%$ ) и в остром периоде инфекции ( $29,25 \pm 12,06\%$ ) достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе здоровых лиц ( $66,77 \pm 19,59\%$ ) (рис.5.7). Динамических различий у больных по данной шкале так же найдено не было. Это говорит о том, что пациенты с нейропатической болью, как в остром периоде ОГ, так и при формировании ПГН ощущают себя в большей степени утомленными и обессиленными, чем здоровые. При анализе показателей по шкале социального функционирования (SF) в динамике: результаты пациентов в остром периоде герпетической инфекции ( $50,80 \pm 8,98\%$ ) и через 3 месяца ( $48,92 \pm 11,99\%$ ) также существенно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у практически здоровых лиц ( $66,77 \pm 19,59\%$ ) (рис.5.7). Пациенты не могли полноценно общаться с родственниками, друзьями, коллегами по работе в виду наличия болевого синдрома. Показатели ролевого функционирования, обусловленного

эмоциональным состоянием (RE) как в остром периоде ( $13,20 \pm 19,74$  %), так и при ПГН ( $19,00 \pm 24,75$ %) были значимо ( $p < 0,001$ ) ниже в сравнении с группой здоровых лиц ( $67,80 \pm 33,45$ %) (рис.5.7). Статистически значимые различия выявлены только по показателям психического здоровья (MH) (рис.5.7), значимо ( $p = 0,02$ ) ниже были в группе при ПГН ( $30,55 \pm 9,89$ %), чем у пациентов в остром периоде ОГ ( $39,60 \pm 11,52$ %) (рис.5.7). Низкие показатели по данной шкале свидетельствуют о наличии тревожных, депрессивных переживаниях, психическом неблагополучии, что обусловлено длительным болевым синдромом. Физический компонент здоровья (PH) в остром периоде ОГ и при ПГН составил  $39,20 \pm 4,30$ % и  $38,10 \pm 4,62$ %, что достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у здоровых обследованных ( $44,98 \pm 3,77$ %) (табл.5.6). Психологический компонент здоровья (MH) показал также достоверно ( $p < 0,001$ ) низкие показатели и в группе при ПГН ( $31,15 \pm 5,86$ %) и в остром периоде ОГ ( $31,84 \pm 7,59$ %) в сравнении с группой здоровых лиц ( $50,27 \pm 5,20$ %) (табл.5.6).

Табл.5.6

Показатели качества жизни по опроснику MOS SF-36 у пациентов в остром периоде ОГ и при ПГН

Шкалы	Контрольная группа здоровых лиц (n=20)	Группа в остром периоде ОГ (n=20)	Группа с ПГН (n=20)
Физическое функционирование (PF)	$80,25 \pm 14,64$	$27,75 \pm 17,20^*$	$28,25 \pm 18,65^*$
Рольное функционирование (RP)	$62,50 \pm 35,81$	$7,50 \pm 14,28^*$	$8,75 \pm 16,77^*$

Интенсивность боли (BP)	34,75±17,82	78,50±9,88*	71,50±15,31*
Общее состояние здоровья (GH)	66,65±9,55	60,00±6,68*	56,50±10,27*
Жизненная активность (VT)	56,75±15,15	29,25±12,06*	28,00±15,33*
Социальное функционирование (SF)	66,77±19,59	50,80±8,98*	48,92±11,99*
Эмоциональное функционирование (SF)	67,80±33,45	13,20±19,74*	19,00±24,75*
Психическое здоровье (MH)	57,37±14,71	39,60±11,52*	30,55±9,89*^
Физический компонент здоровья	44,98±3,77	39,20±4,30*	38,10±4,62*
Психологический компонент здоровья	50,27±5,20	31,84±7,59*	31,15±5,86*

Примечание: \* - достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия от группы контроля, ^ - достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия между пациентами в группе при ПГН и в остром периоде ОГ.

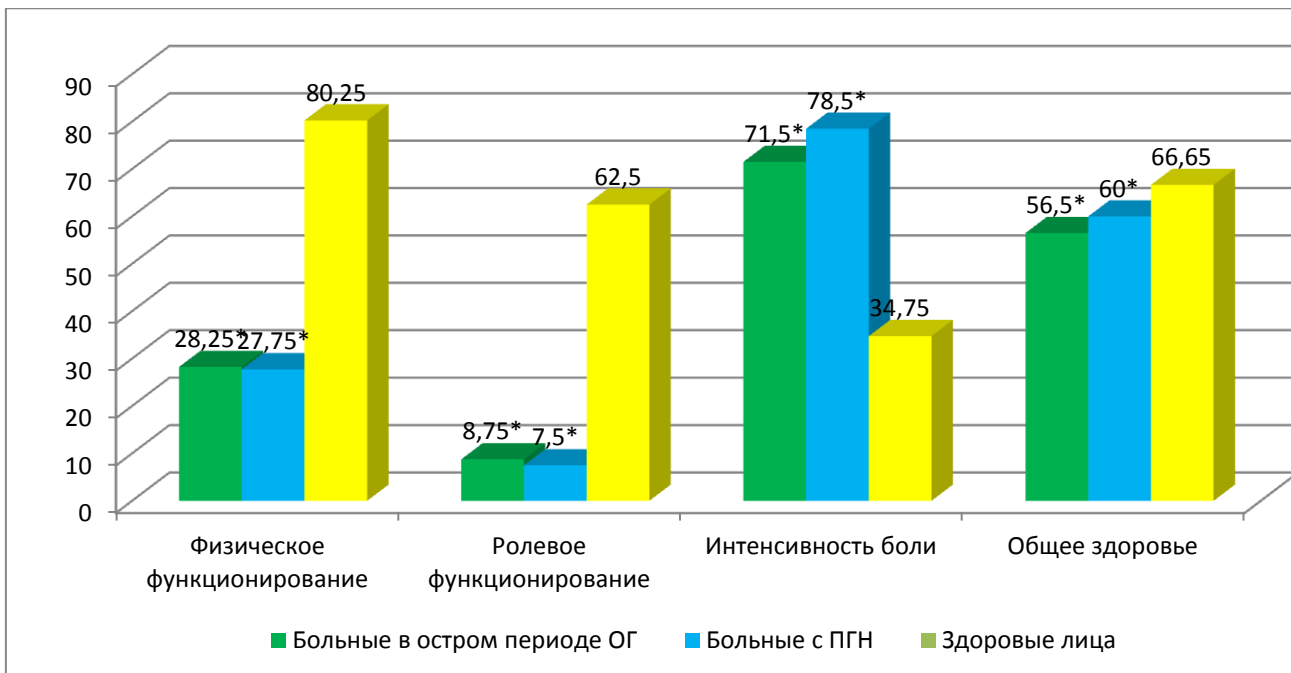


Рис.5.6. Сравнительная характеристика показателей физического компонента здоровья у пациентов в остром периоде ОГ и при ПГН (\*- достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия от группы контроля)

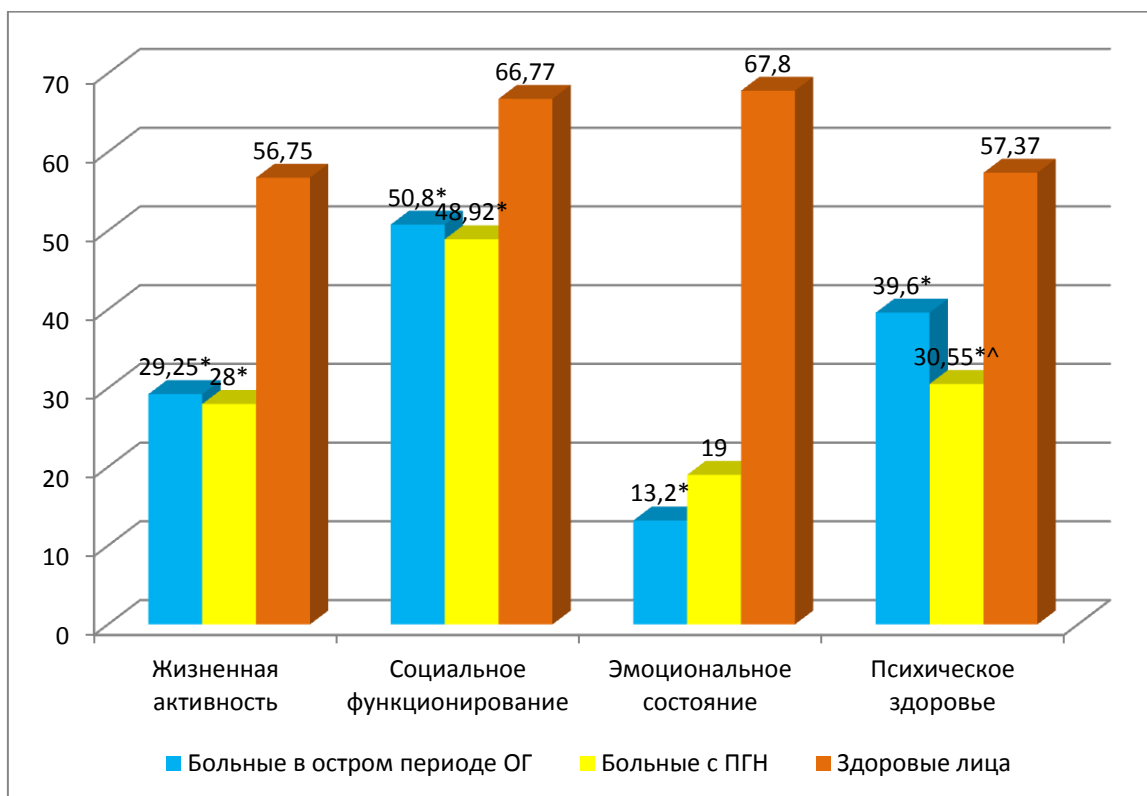
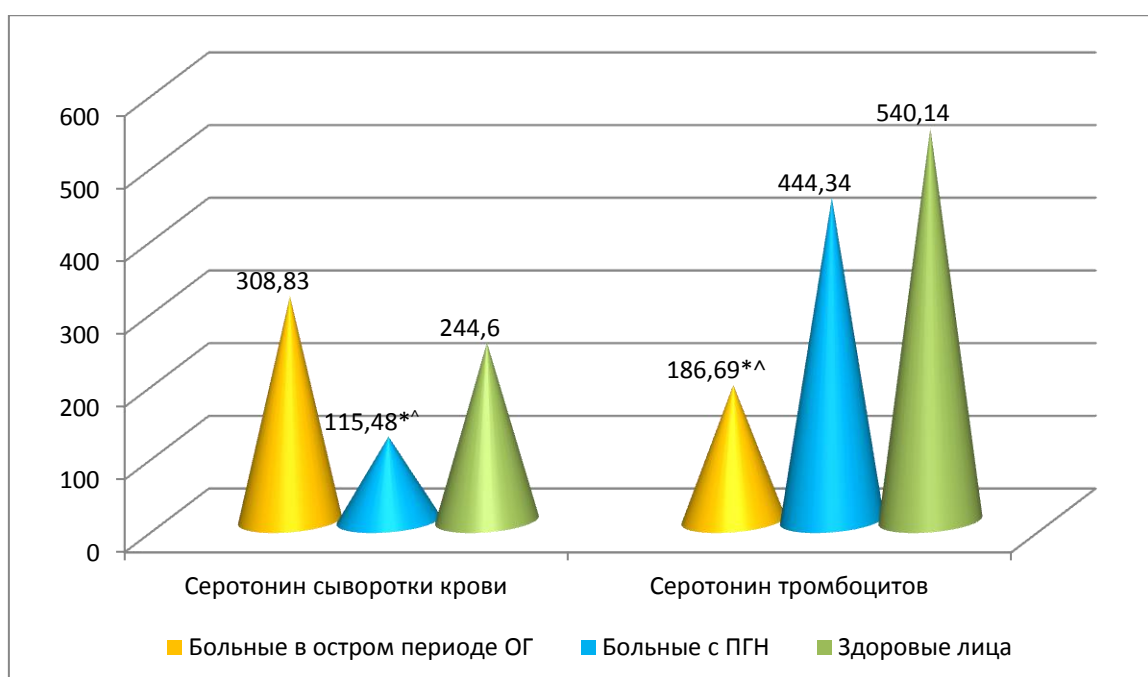


Рис.5.7. Сравнительная характеристика показателей психического компонента здоровья у пациентов в остром периоде ОГ и при ПГН

(\*- достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия от группы контроля, ^ - достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия между пациентами в группе при ПГН и в остром периоде ОГ).

При лабораторном исследовании количественного содержания серотонина сыворотки периферической крови и тромбоцитов (рис.5.8) у пациентов при ПГН и при сравнении этих показателей с показателями острого периода ОГ тех же пациентов выявлены сопоставимые статистически результаты (по критерию Манна-Уитни) в обеих группах. Уровень серотонина в сыворотке периферической крови через 3 месяца у больных при ПГН достоверно ( $p = 0,0003$ ) снизился до  $115,48 \pm 103,17$  нг/мл в сравнении с острым периодом ОГ ( $308,83 \pm 157,96$  нг/мл), при сравнении с контрольной группой здоровых лиц ( $244,60 \pm 41,69$  нг/мл) также достоверно ( $p = 0,0001$ ) снижен у больных при ПГН (рис.5.8). Концентрация серотонина в тромбоцитах (рис.5.8) через 3 месяца у больных при ПГН достоверно ( $p = 0,013$ ) увеличилась до  $444,34$  нг/мл в сравнении с острым периодом инфекции ( $186,69$  нг/мл), достоверных различий с группой здоровых лиц ( $540,14 \pm 81,69$  нг/мл,  $p = 0,29$ ) выявлено не было.



*Рис.5.8. Сравнительная характеристика количественного содержания серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах у пациентов при ПГН с острым периодом ОГ у этих же пациентов (\*- достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия от группы контроля, ^ - достоверно значимые ( $p < 0,05$ ) различия между пациентами в группе при ПГН и в остром периоде ОГ).*

**Клинический пример №2 (продолжение):** Пациент В., 77 лет, получавший базисную терапию.

Через 3 месяца у пациента сохранялись приступообразные жгучие, раздражающие боли в левой половине лица, усиливающиеся в ночное время, сопровождался аллодинией – усиление боли при нанесении не болевого стимула (прикосновение одежды, воды, ветра).

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Общемозговые и менингеальные знаки отрицательные. Походка физиологическая. Болезненность при пальпации точки выхода первой ветви тройничного нерва слева. Гипестезия болевой чувствительности в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва слева. Сила рук и ног достаточна, мышечный тонус не изменен. СХР живые, равные. Функции тазовых органов контролирует.

Диагноз: Постгерпетическая невралгия I ветви тройничного нерва слева.

Результаты дополнительных методов исследования после лечения: уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS – 14 и 18 баллов соответственно, уровень депрессии по шкале Бека – 36 баллов; реактивная тревога по Спилбергеру-Ханину – 45 баллов, личностная тревога по Спилбергеру-Ханину – 77 баллов. При исследовании астении: общая астения - 20 баллов, физическая астения - 18 баллов, пониженная активность – 19 баллов, снижение мотивации – 16 баллов, психическая астения – 20 баллов. При исследовании болевого синдрома выявлен нейропатический характер боли по шкале DN-4 (8 баллов), высокий уровень нейропатической



боли по шкале PainDetect (26 балла), средняя выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ (7 баллов).

При исследовании качества жизни было получено снижение показателей по всем шкалам опросника, что представлено в таблице 5.7:

*Таблица 5.7 Показатели качества жизни больного В.*

Шкалы опросника SF-36	Показатели	Шкалы опросника SF-36	Показатели
PF	20	VT	20
RP	0	SF	62
BP	70	RE	0
GH	40	MN	20

Физический компонент здоровья – 33,15, психический компонент здоровья – 26,94.

Серотонин сыворотки крови через 3 месяца значительно снизился и составил 74,9 нг/мл (в остром периоде ОГ до лечения был 310,3 нг/мл), серотонин тромбоцитов после лечения - 313,5 нг/мл (до лечения – 228,4 нг/мл).

Даже через 3 месяца от начала заболевания у пациента сохраняется выраженный нейропатический болевой синдром, что говорит о наличии такого осложнения, как постгерпетическая невралгия. В сравнении с острым периодом ОГ сохраняются высокие показатели тревоги, увеличение показателей депрессии, низкие показатели качества жизни. Снижение уровня серотонина в сыворотке крови, увеличение уровня серотонина в тромбоцитах.

Таким образом, при сравнительном анализе групп, статистически значимых изменений болевого статуса выявлено не было, как у больных при ПГН, так и у больных в остром периоде ОГ показатели боли были высокими, в обеих группах боль носила нейропатический характер. Интенсивный нейропатический болевой синдром в обеих группах сопровождался высоким

уровнем тревоги и депрессии по шкале HADS и статистически значимых различий не имел. При оценке депрессии по шкале Бека достоверно выше показатели были в группе больных при ПГН, что связано с длительным болевым синдромом. Показатели реактивной и личностной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина также были высокими в обеих группах, но значимо выше РТ была в группе в остром периоде ОГ, а ЛТ значимо выше была в группе при ПГН. Исследование показало существенное снижение качества жизни пациентов при герпетической вирусной инфекции по сравнению с группой здоровых лиц. В остром периоде ОГ это обусловлено высокоинтенсивным нейропатическим болевым синдромом, формирующимся в зоне герпетических высыпаний, а у больных при ПГН снижение качества жизни обусловлено длительностью болевого синдрома. В группе больных при ПГН через 3 месяца уровень серотонина в сыворотке крови значимо снизился до  $115,48 \pm 103,17$  нг/мл в сравнении с острым периодом ОГ ( $308,83 \pm 157,96$  нг/мл), что связано с длительным нейропатическим болевым синдромом, а уровень серотонина тромбоцитов через 3 месяца у больных при ПГН значимо увеличился до  $444,34$  нг/мл в сравнении с острым периодом инфекции ( $186,69$  нг/мл).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **(ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)**

Известен тот факт, что для острого периода опоясывающего герпеса и постгерпетической невралгии характерен высокоинтенсивный нейропатический болевой синдром, который значительно снижает качество жизни пациентов [7, 76, 83, 100, 149]. В связи с чем в англоязычной литературе herpes zoster образно называют — "belt of roses from Hell" ("пояс из адских роз") [62, 90]. В связи с этим, безусловно актуальным на сегодняшний день является изучение качества жизни пациентов, механизмов формирования и коррекции нейропатического болевого синдрома в остром периоде опоясывающего герпеса и при его наиболее частом осложнении постгерпетической невралгии.

Все вышеизложенное послужило поводом для проведения лонгитудинального клинического обследования 59 пациентов (20 мужчин и 39 женщин) в остром периоде опоясывающего герпеса до и после противовирусной терапии, а также в анамнезе через 3 месяца при развитии постгерпетической невралгии. Критериями включения являлись: женщины и мужчины, которые предъявляли жалобы в соответствии с основными клиническими симптомами типичными для острого периода опоясывающего герпеса (диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины), информированное согласие пациента на участие в исследовании. Среди обследуемых преобладали больные старше 60 лет (62,7%), что совпадает с данными литературы о том, что с возрастом риск развития опоясывающего герпеса возрастает.

Оценка выраженности нейропатической боли осуществлялась при помощи опросников DN 4, PainDetect и ВАШ. Психометрическое обследование включало оценку реактивной и личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина, госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) и шкалу Бека для оценки выраженности эмоциональных нарушений,

субъективную шкалу оценки астении (MFI- 20). Качество жизни оценивалось по 36 пунктам опросника MOS SF – 36. Новизной проводимого исследования явилось количественное определение серотонина в сыворотке и тромбоцитах периферической крови методом иммуноферментного твердофазного анализа с мониторингом показателей в динамике. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием современных непараметрических методов описательной и сравнительной статистики.

При первичном исследовании пациентов в остром периоде опоясывающего герпеса нами выявлено наличие высокоинтенсивной ( $7,91 \pm 1,47$  балла по ВАШ) невропатической ( $21,16 \pm 5,86$  балла по опроснику PainDetect,  $6,96 \pm 1,25$  по DN4) боли практически у всех пациентов. Согласно опросника DN4 пациенты описывали в месте герпетических высыпаний классические дескрипторы для невропатической боли: ощущение жжения (91,5% случаев), болезненное ощущение холода (15,2%), ощущение как от ударов током (77,9%), пощипывание, ощущение ползания мурашек (74,5%), покалывание (79,6%), онемение (59,3%), зуд (66,1%). При осмотре обнаружены следующие объективные характеристики невропатической боли: пониженная чувствительность к прикосновению (27,1%), пониженная чувствительность к покалыванию (86,4%), аллодиния (83%). Следует отметить, что в нашем исследовании опросник DN4 оказался более чувствительным и информативным в диагностике невропатического компонента боли, чем опросник PainDetect. Степень выраженности невропатического болевого синдрома достоверно усиливалась с возрастом пациентов.

При проведении комплексного психометрического тестирования в группе обследованных выявлена субклинически выраженная тревога и депрессия по госпитальной шкале HADS и по шкале Бека, превышающая средние показатели группы здоровых лиц. Опросник Спилбергера-Ханина определил высокую реактивную и умеренную личностную тревожность относительно показателей контрольной группы. Анализ параметров,

характеризующих астению у больных в остром периоде опоясывающего герпеса, также показал статистически значимые различия по степени изменений общей, психической, физической астении и пониженной активности по опроснику MFI-20.

При сравнительном внутригрупповом анализе выявлено, что степень реактивной тревоги по опроснику Спилбергера–Ханина, тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS, общей и физической астении по опроснику MFI-20 была достоверно выше у женщин, чем у мужчин. Проведенный нами корреляционный анализ показателей у пациентов с герпетическим ганглионевритом позволил сделать следующий вывод: чем больше возраст пациентов, страдающих опоясывающим герпесом, интенсивность боли по ВАШ и выраженность нейропатического компонента по опросникам DN4, PainDetect, тем выше показатели депрессии и тревоги по шкале HADS, реактивной тревоги по опроснику Спилбергера-Ханина, уровня депрессии Бека, общей, физической, психической астении, пониженной активности.

Одной из задач исследования было изучение качества жизни пациентов в остром периоде ОГ, которое по всем его составляющим оказалось существенно ниже, чем в группе здоровых, что обусловлено высокоинтенсивным нейропатическим болевым синдромом, локализующимся в зоне высыпаний. Более значимые различия выявлены по шкалам физического функционирования, жизненной активности, интенсивности боли и общего состояния здоровья.

Появление нейропатической боли обусловлено нарушением взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов ЦНС. В деятельности антиноцицептивной системы существенную роль играет серотонин [7, 8, 52]. В представленной работе одной из основных задач было определение количественного содержания серотонина в сыворотке периферической крови и тромбоцитах и возможность прогнозирования постгерпетической невралгии по данным показателям. Нами проведен межгрупповой и

внутригрупповой сравнительный и корреляционный анализ исследуемого нейромедиатора, который продемонстрировал следующие результаты.

У пациентов в остром периоде ОГ до лечения в группе в целом уровень серотонина сыворотки крови достоверно не отличался ( $p=0,128$ ) от контрольных значений. Вместе с тем, количественное содержание серотонина тромбоцитов крови было достоверно ( $p=0,006$ ) снижено до  $162,76\pm 226,81$  нг/мл относительно показателей здоровых лиц ( $540,14\pm 81,69$  нг/мл), что, на наш взгляд, обусловлено выбросом серотонина из тромбоцитарного депо в кровь в остром периоде ОГ. Мы знакомы с подобной экстренной «эвакуацией» серотонина из тромбоцитов в начале приступа мигрени [24]. Различий содержания медиатора в сыворотке и тромбоцитах крови по полу и возрасту в остром периоде герпесвирусной инфекции не получено. При проведении корреляционного анализа выявлено, что количественное содержание серотонина в тромбоцитах крови обратно коррелирует с показателем интенсивности боли по ВАШ. Из этого следует, что серотонин тромбоцитов периферической крови может выступать маркером интенсивности болевого синдрома. Такие закономерности были получены в ранних работах, проведенных на кафедре неврологии под руководством Шутова А.А., Каракуловой Ю.В. (патент № 2254574, 2005 г. «Способ регистрации интенсивности хронической невропатической боли»). В частности, показатели количественного содержания серотонина сыворотки крови обратно коррелировали с интенсивностью болей при головной боли напряжения (Каракулова Ю.В., 2006), вертеброгенных болях (Завалина Т.В., 2005, Казакова М.С., 2009, Третьякова Е.А., 2011, Борисова Л.И., 2012), с невропатической болью при диабетической полинейропатии (Красилова Е.А., 2013).

По дизайну исследования мониторинг показателей проводился нами до лечения, через 10 дней после проведения противогерпетической терапии и через 3 месяца в катамнезе. Целевое назначение противовирусных препаратов с современных позиций заключается как в купировании острых

симптомов заболевания, так и в возможности контроля над рецидивами, уменьшения их тяжести и частоты, что, в конечном итоге, приводит к улучшению такого показателя, как качество жизни [16].

Всем пациентам в остром периоде сразу после установления диагноза опоясывающего герпеса проводилась комплексная терапия, включающая противовирусные препараты: ацикловир 400 мг 5 раз в сутки, антиконвульсанты и местная обработка зоны поражения средствами с подсушивающим, дезинфицирующим действием. Для коррекции нейропатической боли также всем больным назначался препарат карбамазепин 200 - 400 мг в сутки. Кроме того, 28 пациентам основной группы в терапию был дополнительно включен препарат амантадина сульфат (ПК-Мерц) 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 течение всего срока пребывания в стационаре. Рандомизация на группы проходила методом конвертов.

В настоящее время известно, что амантадина сульфат (ПК-Мерц) является высокоселективным антагонистом NMDA-рецепторов, он подавляет действие возбуждающего нейромедиатора глутамата в области задних рогов спинного мозга [104]. В свою очередь, глутамат влияет на синапсы через NMDA-рецепторы и участвует в передаче и распространении нейронных сигналов в ряде физиологических систем, в том числе в ноцицептивных. [104]. Нами выбран препарат амантадина сульфат (ПК Мерц) для оценки эффективности противоболевого эффекта в остром периоде опоясывающего герпеса и в качестве профилактики постгерпетической невралгии. Также нас интересовало его опосредованное влияние на серотонинергическую систему.

На фоне терапии амантадина сульфатом выявлено уменьшение и в большинстве случаев (20 (71,4%) человек из 28) исчезновение болей вскоре после начала приёма препарата. При оценке алгического статуса получено статистически значимое снижение показателей боли по всем опросникам. У

пациентов основной группы, получавших ПК-Мерц, через 10 дней после лечения наряду с болями достоверно снизился уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS, по шкале депрессии Бека, явно уменьшилась степень личностной и реактивной тревожности. На наш взгляд, важным результатом лечения в основной группе явилось отсутствие признаков астении по всем подшкалам согласно опросника MFI-20. Количественные показатели качества жизни пациентов после лечения с добавлением к базисной терапии амантадина сульфат по данным опросника MOS-SF-36 дали в динамике статистически значимый результат, отмечалось существенное улучшение по всем его составляющим.

Анализируя динамику количественного показателя серотонина в сыворотке периферической крови и тромбоцитах, можно сказать, что в процессе лечения наблюдается значимый рост количественного содержания серотонина в тромбоцитах в группе пациентов, которым применяли амантадина сульфат (ПК-Мерц). Таким образом, можно предположить, что препарат, блокируя передачу патологических глутаматергических импульсов на уровне задних рогов спинного мозга путем воздействия на NMDA-рецепторы, способствует воротному контролю болевых импульсов. Это в свою очередь обеспечивает усиление контроля над болью и препятствует истощению антиноцицептивной серотонинергической системы. Уровень серотонина в тромбоцитах до лечения был существенно снижен  $171,36 \pm 214,60$  нг/мл, а через 10 дней после лечения достоверно вырос до  $355,39 \pm 249,15$  нг/мл. Уровень серотонина сыворотки крови в основной группе был  $209,26 \pm 47,95$  нг/мл, что достоверно не отличалось от показателя до лечения.

Пациенты, не получавшие амантадина сульфат (ПК-Мерц), жаловались на боль в течение всего периода пребывания в стационаре (в среднем койко-день был  $10,4 \pm 2,24$ ), а у больных, которые получали препарат, боль сохранялась в течение  $5,3 \pm 2,1$  дней.



При проведении сравнительного анализа у пациентов обеих групп после проведения терапии оценка алгического статуса показала позитивные изменения в виде снижения показателей боли, однако у пациентов группы сравнения показатели боли были статистически значимо ( $p < 0,01$ ) выше по ВАШ, DN 4, Painedekt. Показатели тревоги и депрессии по шкале HADS после лечения в основной группе были значимо ниже, чем в группе сравнения. По шкале Бека уровень депрессии достоверно ( $p = 0,001$ ) снизился к концу курса лечения только в основной группе пациентов, которые получали дополнительно к терапии амантадина сульфат, в группе сравнения уровень депрессии по данному опроснику после лечения практически не изменился. Аналогичные данные были получены при сравнении уровня личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина – в основной группе получено значимое снижение показателя, а в группе сравнения показатели практически не изменились. При этом реактивная тревожность снизилась в обеих группах больных, но существенно больше в основной группе – до  $40,03 \pm 10,18$  балла ( $p^{M-W} < 0,005$  между основной группой и группой сравнения). 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 результате проведенной терапии с добавлением амантадина сульфата (ПК-Мерц) получены существенно более высокие параметры качества жизни по опроснику SF-36 в основной группе наблюдения. Достоверно выросли показатели физического функционирования (переносимость физических нагрузок и роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности). При выполнении своих обычных повседневных обязанностей пациенты отмечали повышение внутренней энергии и энтузиазма. Так как для большинства пациентов психологический статус тесно связан с физическим функционированием, то улучшение общего физического состояния оказывало положительный эффект и на осознание своего психического здоровья. Пациенты отмечали повышение своей

социальной активности, получали удовлетворение от возможности поддерживать контакты с окружающими.

Данные лабораторного исследования количественного содержания серотонина сыворотки периферической крови и тромбоцитов до и после лечения у пациентов в остром периоде после опоясывающего герпеса дали сопоставимые статистически результаты (по критерию Манна-Уитни) у больных обеих групп. Уровень серотонина в сыворотке периферической крови у больных основной группы не изменился и составил  $209,26 \pm 47,99$  нг/мл, а в группе сравнения значительно снизился до  $92,01 \pm 20,36$  нг/мл ( $p=0,001$ ). Концентрация серотонина в тромбоцитах после лечения не имели статистически значимых различий (в основной группе  $355,39 \pm 249,15$  нг/мл и в группе сравнения  $408,45 \pm 241,52$  нг/мл,  $p=0,64$ ).

Основываясь на полученных результатах, нами высказано предположение о выраженном потреблении сывороточного серотонина при наличии интенсивного нейропатического болевого синдрома у пациентов в остром периоде герпетического ганглионеврита. Кроме того, проведенное нами сравнительное исследование показало, что 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 таблетированный препарат 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 и предупреждает развитие постгерпетической невралгии. Профилактический эффект амантадина сульфата относительно риска развития постгерпетической невралгии по нашим сведениям можно связать с серотонинпротективным действием на пул как тромбоцитарного, так и сывороточного серотонина крови, что позволяет усилить воротной контроль боли на уровне дорсальных рогов пораженного герпесом дерматома и активировать нисходящую антиноцицептивную серотонинергическую систему.

Чтобы определить прогностические критерии развития постгерпетической невралгии и оценить профилактическое действие препарата ПК Мерц нами изучен катамнез у всех пациентов через 3 месяца.

В результате обследования больных в динамике через 3 месяца выяснено, что у 20 человек из 59 развилась постгерпетическая невралгия, что составило 33,9%. Из них 16 (51,6%) пациентов оказались из 31 человека группы сравнения, не получавших ПК-Мерц (амантадина сульфат), и всего 4 (14,2%) пациента из 28 получавших дополнительно к лечению амантадина сульфат в остром периоде опоясывающего герпеса. В результате статистической обработки нами выявлены следующие прогностические критерии развития постгерпетической невралгии. Риск развития ПГН выше у пациентов, у которых в остром периоде опоясывающего герпеса возраст превышал 60 лет ( $p < 0,01$ ), при тестировании показатели боли по ВАШ ( $p = 0,001$ ) и опроснику Paindetekt ( $p = 0,005$ ), уровень депрессии и тревоги по шкале HADS, депрессия по опроснику Бека и реактивная тревога по тесту Спилбергера-Ханина значительно превышали таковые в группе сравнения, количественное содержание тромбоцитарного пула серотонина было значимо ( $p = 0,005$ ) снижено до лечения, а содержание сывороточного серотонина существенно истощалось несмотря на проводимое лечение. В группе пациентов с постгерпетической невралгией уровень серотонина сыворотки крови к моменту выписки из стационара не превышал значения 100 нг/мл.

Способов, позволяющих прогнозировать развитие ПГН у пациентов в остром периоде ОГ в изученных нами патентных источниках и научной медицинской литературе не обнаружено. Поэтому нами предложен лабораторный способ прогнозирования развития постгерпетической невралгии в остром периоде опоясывающего герпеса (ОГ), отличающийся тем, что в сыворотке крови пациента в остром периоде опоясывающего герпеса после проведенного противовирусного лечения определяют концентрацию серотонина и при его значении ниже 100 нг/мл прогнозируют высокий риск развития постгерпетической невралгии.

Мониторинг показателей боли, эмоционального статуса, астении, качества жизни и серотонина крови в остром периоде и при развитии постгерпетической невралгии продемонстрировали одинаково высокую интенсивность боли и ее нейропатической составляющей, не различающиеся статистически высокие показатели астении и % низкого качества жизни по всем субшкалам. Существенное снижение качества жизни было, скорее всего, обусловлено высокоинтенсивным нейропатическим болевым синдромом, формирующимся в зоне герпетических высыпаний в остром периоде опоясывающего лишая, и хронизацией боли при осложнении в виде постгерпетической невралгии. Степень депрессии по шкале Бека и личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина были достоверно выше у пациентов с постгерпетической невралгией, что ассоциируется с длительностью и хронизацией болевого синдрома.

Через 3 месяца в группе больных с постгерпетической невралгией сохраняются низкие цифры серотонина сыворотки крови ( $115,48 \pm 103,17$  нг/мл), что мы также связываем с длительным нейропатическим болевым синдромом. Если провести сравнение показателей серотонина в остром периоде инфекции и при постгерпетической невралгии мы видим перекрестную направленность изменений в динамике заболевания. В период острой герпес-вирусной инфекции тромбоцитарный запас медиатора резко снижается, выбрасываясь в сыворотку, а при хронизации процесса и развитии постгерпетической невралгии через 3 месяца происходит обратная ротация показателей: истощение нейромедиатора в сыворотке крови, но значимое ( $p=0,013$ ) увеличение в тромбоцитах, достигающее до контрольных значений. Известно, что в антиноцицепции существенную роль играет церебральная серотонинергическая система [7, 8, 52]. Экспериментальные модели на животных демонстрируют, что в при хроническом болевом синдроме происходит снижение концентрации церебрального серотонина, ослабление анальгетического эффекта, снижение болевого порога, изменяется плотность рецепторов [166]. Наше 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.

В настоящем исследовании критический анализ полученных результатов дает основание углубить представления о патогенетических механизмах формирования, возможностях в остром периоде опоясывающего герпеса уменьшения нейропатического болевого синдрома, предотвратить хронизацию боли и снизить риск развития постгерпетической невралгии, существенно повысив качество жизни пациентов на фоне проведения активной противовирусной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. В остром периоде 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 продемонстрировал 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 литературы:

### Отечественная литература

1. Алексеев В. В., Яхно Н. Н. Боль. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Под ред. Н. Н. Яхно и Д.Р.Штульмана. М.: Медицина – 2001.- 1.- С.106–24
2. Амон М. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль серотонина и мелатонина /М.Амон, П.-А.Буае //Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. - 2007. - № 11. - С. 77-83.
3. Андриевская И.А. Состояние обмена биогенноактивных веществ и систем и их инактивации в крови беременных, инфицированных вирусом герпеса / И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания.-2003. - №13.- С.33-35
4. Бархатова В.П. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии /В.П.Бархатова, И.А.Завалишин// Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. - 2004. - №8. - С. 77-80
5. Белоусов Ю.Б. Роль серотонина и его рецепторов в генезе артериальной гипертензии / Ю.Б. Белоусов, Ю.Б. Кривонкин // Кардиология. – 1992. – Т32. №11-12. – С.176
6. Боровиков В.А. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов/ В.А.Боровиков. – СПб., 2001. – 656 с.
7. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике /А.М.Вейн, Т.Г.Вознесенская, А.Б.Данилов и др. - М:МЕДипресс, 1999.- 187с.
8. Вейн А.М. Депрессия в неврологической практике /А.М.Вейн, Т.Г.Вознесенская, В.П.Голубев, Г.М.Дюкова - М.: МИА. - 2002. - С.20-68.
9. Вознесенская Т.Г. Хроническая боль и депрессия / Т.Г. Вознесенская, А.М. Вейн // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. - №1. – С.4–7.



10. Волкова Л.И. Постгерпетическая невралгия: клиника, лечение, профилактика / Л.И. Волкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсокова. – 2007. – Т.107. - №2. – С.76-79.
11. Данилов А.Б. Сегментарные вегетативные механизмы в патогенезе и синдромообразовании психовегетативных пароксизмальных расстройств / А.Б. Данилов: Дисс....д-ра мед. наук. - 1994. - 395 с.
12. Данилов А.Б. Эпидемиология нейропатической боли / А.Б. Данилов, О.С. Давыдов// Ж. Боль №4(17) 2007. С. 12–16.
13. Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А.Б. Данилов, Ал. Б. Данилов Ал.Б// М.: «АММ ПРЕСС», 2012. - 568с.
14. Данилов А.Б. Нервпатическая боль / А.Б. Данилов, О.С. Давыдов// М.: Боргес, 2007. - с. 192.
15. Данилов А.Б. Габапентин (Нейронтин) в лечении нейропатической боли. / А.Б. Данилов// Клиническая фармакология и терапия, 2004. - № 13. – С. 4.
16. Деконенко Е.П. Полиморфизм герпес-вирусных поражений нервной системы / Е.П. Деконенко// Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». – 2006. - №2. – С.4-12
17. Деконенко Е.П. Клиническая характеристика постгерпетической невралгии / Е.П. Деконенко, Л.В. Куприянова с соавт.// Вестник практической неврологии, - 1998. - N4. - с.41-43.
18. Догс К.П. Натуропатия и психосоматика / К. П. Догс, В.Ю. Маурер // М., Арнебия, - 2003. - 236 с.
19. Дондова А.И. Серотонинергические механизмы в симптомообразовании моторных, когнитивных и психовегетативных расстройств идиопатического паркинсонизма и возможность их терапевтической коррекции агонистом D2/D3-дофаминовых рецепторов пронораном /А.И.Дондова: Дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2008 - 147 с.
20. Завалина Т.В. Терапевтическая эффективность антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и транскраниальной электростимуляции антиноцицептивной системы при

- вертеброгенной хронической боли в спине: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13/ Т.В. Завалина – Пермь, 2005. - 120с.
- 21.Зырянов С.К. Трансдермальная терапевтическая система с лидокаином – новый подход к лечению периферической нейропатической боли / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов Ю.Б. // Consilium Medicum - 2006. - № 8. - С. 61–64.
- 22.Иваничев Г.А. Боль как интегративная функция организма. Часть 3. Рецепция и перцепция ноцицептивного потока. Физиологические реакции ноцицептивного реагирования. Антиноцицептивная система / Г.А. Иваничев // Альтернативная медицина. - 2006. - №3. - С.4-6.
- 23.Иззати-Заде К.Ф., Баша А.В., Демчук Н.Д. Нарушение обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы /К.Ф.Иззати-Заде, А.В.Баша, Н.Д.Демчук // Журн. неврол. и психиатр.им. С.С.Корсакова. - 2004. - № 9. - С. 62-70.
- 24.Иззати-заде К.Ф. Морфометрический анализ гранул серотонина тромбоцитов при мигрени / К.Ф. Иззати-заде, В.А. Четвертных, А.А. Шутов // Журнал неврологии и психиатрии. - 2011. - Т. 111. №10. - С.58-61.
- 25.Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36// Институт клинико-фармакологических исследований [Электронный ресурс].-20011.- Режим доступа: <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>.- Дата доступа:10.08.2011.].
- 26.Исаков В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетова, Г.М. Чернакова // СПб. - М. – 2004. - № 5. – С.105.
- 27.Исаков В.А. Герпесвирусная инфекция / В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, М.Г. Романцов // СПб, 2006. – 95 с.
- 28.Исаков В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей/ В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетова и др. // СПб., М.. ООО «Тактик-Студио». - 2004. – 167. - с.248.

- 29.Ишутина Н.А. Влияние серотонина и цитокинов на жирнокислотный состав периферической крови беременных с герпесвирусной инфекцией / Н.А. Ишутина// Сибирский медицинский журнал. – 2013.- № 2.- С.50-52.
- 30.Казакова М.С. Влияние лечебных факторов курорта «Ключи» на болевой, психовегетативный статус и гуморальный серотонин больных цервикальной дорсопатией: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11/М.С Казакова – Пермь, 2009. - 132с.
- 31.Камчатов П.Р. Применение антидепрессантов для лечения пациентов с хроническими болевыми синдромами. - Москва – 2009. - 28с. Карабань И.Н. // Международный неврологический журнал – 2012. – №2. – с. 195-201.
32. Каракулова Ю.В. Болевые синдромы: современный подход к диагностике и лечению: методические рекомендации/ Ю.В. Каракулова; ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава. – Пермь, 2008. – 18с.
- 33.Каракулова Ю.В.// Серотониновая система периферической крови больных головной болью напряжения (клинико – биохимическое исследование): Дис. ... докт. мед. наук: 14.00.13/ Ю.В. Каракулова– Пермь, 2006. -209с.
34. Каракулова Ю.В. О патогенетических механизмах формирования головных болей напряжения / Ю.В. Каракулова// Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.2006. Т. 106.№ 7. С. 52-56.
- 35.Каракулова Ю.В. Головная боль напряжения /Ю.В.Каракулова, А.А.Шутов. - Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Росздрава, 2008. - 152 с.
- 36.Кишкун А.А. Гормональные и генетические исследования в клинической практике врача. 2007. – 397с.
- 37.Коньсова А.Ж. Серотониновый обмен при рассеянном склерозе и ретробульбарном неврите (клинико-биохимическое исследование) / А.Ж.Коньсова: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., - 1995.- 30с.

38. Котов С.В. Диабетическая нейропатия. / С.В. Котов, А.П. Калинин, И.Г. Рудакова// М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 440 с.:
39. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский Г.Н. - М.: Медицина, 2002. - с. 632.
40. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В., Кучеряну В.Г., Карабань Н.В. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). – 2002. – 315 с.
41. Кубанова А.А. Опоясывающий герпес / Под ред. А.А. Кубановой. – М.: ДЭКС – Пресс, 2010. – 24 с.
42. Кукушкин М.Л. Общая патология боли/М.Л. Кукушкин, Н.К. Хитров. - М.: Медицина, 2004.-144с.
43. Кукушкин М.Л. Неврогенные болевые синдромы: патофизиология, особенности клинической картины, принципы терапии / Л.М. Кукушкин// Consilium Medicum Том 07.- 2005.- № 2.
44. Кукушкин М.Л., Хроническая боль / М.Л. Кукушкин// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010.- №3.- С. 81-82
45. Кускова Т.К. Семейство герпес-вирусов на современном этапе / Т.К. Кускова, Е.Г. Белова // Лечщий врач. – 2004. - №5. – С. 6-11,
46. Лебедев А.С. Отдаленные результаты хирургического лечения грыж поясничных межпозвонковых дисков и пути их улучшения: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2002. - 18 с.].
47. Левин О.С. Применение лидокаиновых пластырей (Версатис) в лечении боли в спине / О.С. Левин, И.А. Мосейкин// Журн. неврол. и психиатр, им. СС Корсакова.- 2009. - №109. – С. 44-50.
48. Левин О.С. Пластины с лидокаином в лечении болевых синдромов / О.С. Левин // Справочник поликлинического врача. - 2007. - № 4. - С. 66–71.
49. Луценко М.Т. Гормоны адаптивно-метаболического действия в родах у женщин, перенесших во время беременности неспецифические

- заболевания органов дыхания/ М.Т. Луценко, А.Б. Пирогов, Л.Г. Нахамчен, Н.В. Судакова // Дальневосточный медицинский журнал. – 1997. - № 2. – С. 24-27.
50. Львов Н.Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология / Н.Д. Львов // РМЖ. 2012.- №22. - С.1133–1138.
51. Масюкова С.А. Перспективы и возможности профилактической терапии генитального герпеса / С.А. Масюкова, Е.В. Владимирова, О.В. Гладько // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 3, № 5. – С. 3-6.
52. Метелица Т.В. Серотонин, его физиологическая и патофизиологическая роль. Кетансерин /Т.В.Метелица //Кардиология. - 1989. – Т. 29. - № 9. – С. 120-125.
53. Морозова В.С. Определение естественных антител к эндогенным биорегуляторам у людей с острой и хронической болью методом иммуноферментного анализа и их связь с гендерными особенностями / В.С. Морозова, О.Ю. Полявяная, С.Н. Петроченко, В.В. Шипицын, М.А. Мягкова, И.А. Моссейкин// Журнал «Земский врач». – 2013. - №2 (19). – С.39.
54. Никифоров А.С. Клиническая неврология / А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев // В 3-х томах. Т.1. – Москва: «Медицина», 2002. – 704с.
55. Объективизация боли. В помощь клиницисту [Электронный ресурс].-2010. - Режим доступа: [http://health-ua.com/pics/pdf/N\\_2010\\_2/36.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/N_2010_2/36.pdf).
56. Подчуфарова Е.В. Эмоциональные и поведенческие расстройства, вносящие значительный вклад в развитие инвалидизации у пациентки с хронической болью в спине и невропатическим болевым синдромом/ Е.В. Подчуфарова // Невропатическая боль: клинические наблюдения. М.: Издательство РАМН, 2009.- С. 207-222.
57. Пшенникова М.Г. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной

- врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию / М.Г. Пшенникова, В.С. Смирнова, В.Н. Графова и др.// Боль 2008; - 2:13- С. 6.
- 58.Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA /О.Ю.Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
59. Семенова Т.Б. Клинико-эпидемиологические особенности генитального герпеса/ Т.Б. Семенова // ЗППП 1995. - 3: 8- С. 11.
- 60.Сергеева И.Г., Опоясывающий лишай: возрастные особенности и варианты терапии/ И.Г. Сергеева// Из опыта лечения, 2004. - С. 58-58.
- 61.Серотонин [Электронный ресурс]//Свободная энциклопедия. Электрон, дан.- 2011.- Режим доступа: <http://ru.wikipedia.org/wiki/Серотонин>.
- 62.Сехин С.В. // Клиническая дерматология и венерология. – 2005. - №3 – С. 80-83
- 63.Скоромец А.А. Остеопатия. Методические рекомендации / А.А. Скоромец, И.А. Егорова, А.А. Карпеев с соавт. // М., - 2003. - 26 с.
- 64.Скоромец А.А. Спинальная ангионеврология: руководство для врачей / А.А. Скоромец, Т.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.П. Тиссен // М., Медпресс информ, 2003. – С.607.
- 65.Степанченко А.В. Применение габапентина при лечении обострений невралгии тройничного нерва / А.В. Степанченко , М.Н. Шаров // Боль. — 2005. — Т. 3.- № 8. — С. 58-61.
- 66.Столяров И.Д. Некоторые аспекты лечения и диагностики рассеянного склероза (по материалам XXII Конгресса ЕСТИМС в Мадриде 26-30 сентября 2006) / И.Д.Столяров //Нейроиммунология. - 2006.- № 3-4. - С.82-84.
- 67.Таха Т.В. Опоясывающий герпес: клиника, диагностика, принципы терапии / Т.В. Таха // РМЖ. -2012. - №34. - С.1644–1648.
- 68.Третьякова Е.А. // Клинико-лабораторная характеристика больных поясничной дорсопатией в условиях комплексного санаторно-курортного

- лечения: : Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11, 14.03.11/Е.А.Третьякова – Пермь, 2011. - 205с.
- 69.Третьякова Е.А. Клинико-биохимическое исследование механизмов формирования хронической боли в пояснично-крестцовой области/ Е.А. Третьякова, Ю.В. Каракулова // Журнал неврологии и психиатрии имени Корсакова. - 2011. - Т.111. - № 9. – С 58-60.
- 70.Филатова Е.Г. Лечение болевого синдрома при опоясывающем герпесе / Е.Г. Филатова, А.В. Самцов// Лечение заболеваний нервной системы. – 2010 - 3(5): 30- С. 8.
- 71.Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д.Спилбергера /Ю.Л.Ханин. - Л.,1976. - 40с.
- 72.Хахалин Л.Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций / Л.Н. Хахалин// В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск 1997. - С. 32-57.
- 73.Хомская Е.Д. Нейропсихология индивидуальных различий /Е.Д.Хомская, И.В.Ефимова, Е.В.Будыка, Е.В.Ениколопова. - М.: РПА, 1997. - 281 с.
- 74.Шток В.Н. Экстрапирамидные расстройства. Руководство для практических врачей / В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин, Н.В. Федорова – М.: Медпресс-информ, 2002. – 606 с.
- 75.Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии / А.Е. Шульженко// Рос. журнал кожных и венер. болезней. Приложение «Герпес». – 2006. - №1. - С. 51-58.
- 76.Яхно Н.Н. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, её причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу / Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин, О.С. Давыдов // Боль. 2008.- №3.- С. 24-32.
- 77.Яхно Н.Н. Боль. - М.: МЕДпресс – информ, 2009.- 302 с.

### **Иностранная литература**

78. Adelman L.C. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinic setting / L.C. Adelman, J.U. Adelman, R. Von Seggern, L.K. Mannix // *Headache*. 2000. - Vol. 40. - P. 572-580.
79. Ali N.M.K. Acute herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: *The Pain Clinic Manual 2<sup>nd</sup> ed.* Philadelphia (Abram S. Haddox JD, eds.) / Ali N.M.K. Ali N.M. // USA: Lippincott, Williams and Williams.-2000. – P. 185-190
80. Allsup S.J. Anxiety and depression in an older research population and their impact on clinical outcomes in a randomised controlled trial / S.J. Allsup, M.A. Gosney // *Postgraduate medical journal*. - 2002. -78 (925). - P.674.
81. Arani R.B., Soong S.J., Weiss H.L., Wood M.J., Fiddian P.A., Gnann J.W., Whitley R. Phase specific analysis of herpes zoster associated pain data: a new statistical approach. // *Stat Med*.- 2001.- V.20(16).- P.2429-2439.
82. Argoff C.E. New analgesics for neuropathic pain: The lidocaine patch / C.E. Argoff // *Clin J Pain*.- 2000.- 16:S62 – S 66.
83. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella zoster virus / A. Arvin // *N. Engl. J. Med*.- 2005. -Vol. 352.- № 22.- P. 2266 – 2267.
84. Arvin A. *Human Herpesviruses* / Ed. By A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski, P.S. Moore, B. Roizman, R. Whitley, K. Yamanishi // *Gambridge university press*. - 2007. – P. 1388.
85. Attal N. EFNS guidelines of the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision / N. Attal et al. // *European Journal of Neurology*. 2010.
86. Attal N. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain / Attal N, Cruccu G, Haanpaa M et al. // *Eur J of Neurology*. - 2006 (13). – P. 1153–69.
87. Balaskas E. Histamine and Serotonin in uremic pruritus: effect of ondasteron in CARD-pruritic patients / E. Balaskas, G. Bamihas, M. Karamouzis, et al. // *Nephron*. -1998. - Vol.78. - P.395-402.
88. Baron R. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic



- polyneuropathy / R. Baron, V. Mayoral, G. Leijon, et al.// *Curr Med Res Opin.* - 2009 – Jul. - 25(7). - P. 1677–87.
89. Baron R. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: An openlabel, noninferiority twostage RCT study / R. Baron, V. Mayoral, G. Leijon, et al.// *Curr Med Res Opin.* 2009. - 25:1663– P. 1676.
90. Baron R. Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control / / R. Baron // *Eur J Neurol.*- 2004.- V. 11 (Suppl 1).- P. 3-11.
91. Basford J. R. Does low-intensity Helium-Neon laser irradiation alter sensory nerve action potentials or distal latencies?/J. R. Basford, J. R. Daude, H. O. Hallman et al.// *Lasers in Surgery and Medicine.*- 1990.-10. - P.35-39
92. Beck A. An inventory for Measuring Depression /A. Beck, C.Ward, M.Mendelson et al. // *Archives of General Psychiatry.* - 1961. - Vol.4. - P.561-571.
93. Berger A. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders / A. Berger, E.M. Dukes, G. Oster // *Pain.* 2004. - Vol. 5. - P. 143-149.
94. Berger M. The expanded biology of serotonin / M. Berger, J.A. Gray, B.L. Roth // *Annu. Rev. Med.* - 2009. - 60 - P.355-366.
95. Bernatsky S. Comorbidity and physician use in fibromyalgia / S. Bernatsky, P.L. Dobkin, M. De Civita et al // *Swiss Med Wkly.* - 2005. – 135. – P. 76-81.
96. Bethea C.L. Characterization of reproductive steroid receptors and response to estrogen in a rat serotonergic cell line /C.L.Bethea, N.Z.Lu, A.Reddy et al. // *J. of Neuroscience Methods.* - 2003. - Vol.127. - P.31-41.
97. Birklein F. Mechanism-based treatment principles of neuropathic pain / F. Birklein // *Fortschr Neurol Psychiatr.* - 2002. - 70 (2). – P. 88-94.
98. Blanpied T.A. Amantadine inhi-bits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block / T.A. Blanpied T, R.J. Clarke , J.W. Johnson // *J. Neurosci.* -2005. – 25. – P. 3312-3322.

99. Bouhassira D. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / D. Bouhassira, N. Attal, H. Alchaar // *Pain*. – 2005. – Mar. – 114 (1-2). – P. 29-36.
100. Bowsher D. The management of postherpetic / D. Bowsher // *W. Postgrad. Med. J.* – 1997. – Vol. 73. – № 864. – P. 623-629.
101. Brabant S. Topical lidocaine 5% patch for the treatment of chronic postsurgical neuropathic skin pain / S. Brabant, W. Nagels // *Pain Pract.* – 2009. – 9(S1). – P. 35.
102. Breivik H. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment / H. Breivik, B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen, D. Gallacher // *European Journal of Pain*. – 2006. – V.10. – P. 287-333.
103. Bromm B. Neurophysiological evaluation of pain / B. Bromm et al. // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1998, Oct. – Vol. 107, №4. – P.227-253. 221.
104. Bruke B.L. Immune response to varicella-zoster in the aged / B.L. Bruke, R.W. Steele, O.W. Beard, J.S. Wood et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1982. – Vol. 142. – № 2. – P. 291-293.
105. Celada P. Plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an indicator of monoamine oxidase-A inhibition in rat brain and peripheral tissues / P.Celada, F.Artigas // *J. Neurochem.* – 1993. – Vol. 61. – № 6. – P.2191-2198.
106. Chast F. 1998-2008: les “tops” et les “flops” de la lutte contre la douleur / F. Chast // *Douleurs*. – 2009. – 10. – P.51-57.
107. Chen S.M. Myofascial trigger points in intercostal muscles secondary to herpes zoster infection of the intercostal nerve / S.M. Chen, J.T. Chen, T.S. Kuan et al. // *Phys.Med.Rehabil. (Taiwan)* 1998. – Vol. 79(3). – P. 336-338.
108. Chong M.S. The rationale and use of topiramate for treating neuropathic pain / M.S. Chong, S.E. Libretto // *Clin. J. Pain*. 2003. – Vol. 19. – P. 59-68.

109. Comer A.M., Lamb H.M. Lidocaine patch 5% / A.M. Comer, H.M. Lamb // *Drugs*. - 2000. - V. 59. - P. 245–249.
110. Cunningham A.L. The management of post-herpetic neuralgia / A.L. Cunningham, R.H. Dworkin // *BMJ*- 2000.- V. 321.- P.778-779.
111. Desmond R.A. Clinical applications for change-point analysis of herpes zoster pain / R.A. Desmond, H.L. Weiss, R.B. Arani, S.J. Soong, M.J. Wood, P.A. Fiddian, J.W. Gnann, R.J. Whitley // *J Pain Symptom Manage*.- 2002.- V.23(6).- P.510-516.
112. Dickenson A.H. Where and how do opioids act. / A.H. Dickenson A.H. G.F. Gebhart, D.L. Hammond, and T.S. Jensen (eds) // *Progress in pain research and management: the 7th World Congress on Pain*. - 1994. - Vol.2. - P. 525-552.
113. Dunner D. L. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression / D. L. Dunner, D. J. Goldstein, C. Mallinckrodt et al. // *Depress Anxiety*. - 2003. - Vol. 18 (2). - P. 53–61.
114. Dworkin R.H. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations / R.H. Dworkin, A.B. O'Connor, M. Backonja // *Pain*. - 2007. - 132:23. – P. 7-51.
115. Dworkin R.H. Recommendation for management of herpes zoster / R.H. Dworkin, R.W. Johnson, J. Breuer, J.W. Gnann, M.J. Levin // *Clin Infect Dis*. – 2007. - 44: (Supl 1). - P. 1–26.
116. Dworkin R.H. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update / R.H. Dworkin, A.B. O'Connor, J. Audette et al. // *Mayo Clin Proc*. – 2010. - 85 Suppl 3. – P. 3–14.
117. Dworkin R.H. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations/ R.H. Dworkin, M. Backonja, M.C. Rowbotham et al. // *Arch Neurol*. - 2003.- V. 60.-P. 1524-1534.
118. Fehrenbacher J.C. Pregabalin and gabapentin reduce of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C / J.C. Fehrenbacher, C.P. Taylor, M.R. Vasco // *Pain*. - 2003 Sep. - 105 (1-2). - P. 133- 141.

119. Fekiman M. Do COX-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs with less gastrointestinal toxicity? / M. Fekiman, A.T. McMhoh // *Ann, Intern. Med*, 2000. - Vol.132. - P. 134-143.
120. Field M.J et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 (46): 17 537-42
121. Fleming D.M. Gender difference in the incidence of shingles / D.M. Fleming, K.W. Cross, W.A. Coob // *Epidemiol Infect.* – 2004. – V. 132 (1). – P. 1-5.
122. Forkmann T. The second exteroceptive suppression is affected by psychophysiological factors / T. Forkmann, M. Heins, T. Bruns et al. // *J. Psychosom. Res.* — 2009. — Vol. 66, N. 6. — P. 521-529.
123. Frampton J.E. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neurologia / J.E. Frampton, R.H. Foster // *Drugs.* - 2005. - 65 (1): 111-8. discussion P. 119-120.
124. Freynhagen R. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain/ R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tolle // *Curr Med Res Opin.* - 2006 Oct. - 22 (10) - P. 1911-1920.
125. Galer B.S. Use of the lidocaine patch 5% in reducing intensity of various pain qualities reported by patients with lowback pain / B.S. Galer, A.R. Gammaitoni, N. Oleka et al // *Curr Med Res Opin.* – 2004. - 20 Suppl 2. – P. 5–12.
126. Garry E. M. Varicella oster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavior reflex sensitization that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs /E.M. Garry, A. Delaney, H.A. Anderson et al. // *Pain.* – 2005. - 118. – P. 97–111.
127. Gerner P., Mujtaba M., Sinnott C.J. et al. *Anesthesiology* 2001; 94: 661-7
128. Gilden D.H. Neurologic complications of the reactivation of Varicella-Zoster virus / D.H. Gilden, B.K. Kleinschmidt-DeMasters, J.J. LaGuardia et al // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342(9). – P. 635 – 646.

129. Gimbel J. Lidocaine patch treatment in patients with low back pain: Results of an openlabel, nonrandomized pilot study / J. Gimbel, R. Linn, M. Hale, B. Nicholson // *Am J Ther.* 2005. – 12 (4). – P. 311–319.
130. Gimbel J.S. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomized controlled trial / J.S. Gimbel, P. Richrds, R.K. Portenoy // *Neurology.* — 2003. — Vol. 60. — P. 927—934.
131. Gormsen L. Pain and depression / L. Gormsen, T.S. Jensen, F.W. Bach, R. Rosenberg // *ugeskr Laeger.* - 2006. - Vol. 168 (20). - P. 1967 -1999.
132. Gowrischankar K. Productive varicella-zoster virus infection of cultured intact human ganglia / K. Gowrischankar, B. Slobedman, A.L. Cunningham, M. Miranda-Saksena, R.A. Boadle, A. Abendroth // *J. Virol.* – 2007. – V. 81. – P. 6752-6756.
133. Göbel H. Die Kopfschmerz – Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis / H. Göbel // Springer – Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1997).
134. Gnann J. Clinical practice Herpes zoster / J. Gnann, R. Whitley // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 347. - P. 340–346.
135. Griffin R.S. The pathophysiologic basis of drug therapy / R.S. Griffin, C.J. Woolf, D.E. Golan, A.N. Tashjian, E.J. Armstrong, J.M. Galanter (eds.) // *Principles of pharmacology.* Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD. - 2005. - P. 229–246.
136. Gross G., Schofer H. et al. Herpes zoster guideline of German Dermatology Society (DDG) / G. Gross, H. Schofer et al. // *J of Clinical Virology.* – 2003. - 26. - P. 277–289.
137. Hans G. Management of neuropathic pain after surgical and nonsurgical trauma with lidocaine 5% patches: Study of 40 consecutive cases / G. Hans, E. Joukes, J. Verhulst, M. Vercauteren // *Curr Med Res Opin.* – 2009. – 25. – P. 2737–2743.

138. Hansson P. Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management / P. Hansson, H. Fields, R. Hill, P. Marchettini // Seattle, WA.-IASP Press. – 2001. – 21. – P. 151- 167.
139. Hambleton S. Preventing varicella zoster disease / S. Hambleton, A. Gershon //Clin Microbiol Rev. - 2005. - Vol. 18. - P. 70-80.
140. Harenberg J. Determination of serotonin release from platelets by enzyme immunoassay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia /J.Harenberg, G.Huhle, Ch. Giese et al. //British J. of hematology. - 2000. - Vol.109. - P.182-186.
141. Haythornthwaite J.A. Pain coping strategies play a role in the persistence of pain in post-herpetic neuralgia / J.A. Haythornthwaite, M.R. Clark, M. Pappagallo, S.N. Raja //Pain.- 2003.- V.106(3).- P. 453-460.
142. Harding S.P. Natural history of herpes zoster ophthalmicus: predictors of postherpetic neuralgia and ocular involvement / S.P. Harding, J.R. Lipton, J.C. Wells // Br. J. Ophthalmol. 1987 Vol. 71(5), P. 353-358.
143. Hambleton S. Preventing varicella-zoster disease / S. Hambleton, A. Gershon // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — 18. — P. 70-80.
144. Haug A. 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 / A. Haug et al. // J. Neurol. Sci. - 2010. - Vol. 292. - № 1–2. - P.85–88.
145. Helgason S. Prevalence of postherpetic neuralgia after a single episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up / S. Helgason, G. Petursson, S. Gudmundsson, J.A. Sigurdsson // BMJ- 2000.-V.321.- P. 1-4.
146. Helme R.D., Gibson S.J. The epidemiology of pain in elderly people / R.D. Helme, S.J. Gibson // Clin.Geriatr. Med. – 2001. - 17. – P. 417–431.
147. Herrmann D.N. An openlabel study of the lidocaine patch 5% in painful idiopathic sensory polyneuropathy / D.N. Herrmann, R.L. Barbano, S. HartGouleau et al // Pain Med. - 2005. -6. – P. 379–384.

148. Holroyd K.A. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches / K.A. Holroyd, M. Stensland, G.L. Lipchik G.L. // Headache. - 2000. - Vol. 40. - P. 3-16.
149. Hope-Simpson R.E. The nature of herpes zoster: a long-term study and new hypothesis / R.E. Hope-Simpson // Proc. R. Soc. Med.- 1965. - Vol. 58. - № 1. - P. 9-20.
150. Huber T.J. Possible use of amantadine in depression / T.H. Huber, D.E. Dietrich, H.M. Emrich // Pharmacopsychology. – 1999. – v. 32. –P. 47-55.
151. Huizinga M. Painful diabetic neuropathy: A management-centred reviews / M. Huizinga, A. Peltier // Clinical Diabetes. -2007. - Vol. 25. - P. 6-15.
152. Inzelberg R. Correlation between amantadine administration and beginning of dementia in Parkinson' s disease / R. Inzelberg, V. Bonucelli, E. Schechtman // Movement Disorders. – 2006. – V. 21. – P. 1375-1379.
153. Jacquy J. Pregabalin (Lirica) and neuropathic pain syndromes / J. Jacquy, D. Lossignol, J. Sternon // Rev Med Brux . – 2006. - 27 (5). P. 445-450.
154. Jonson R. W. Zoster-associated pain: what is know, who is at risk and how can it be managed? // R. W. Johnson // Herpes.- 2001. - 14 Supplement. - 2. - P. 31–34.
155. Johnson R. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia / R. Johnson, T. Whitton // Exp. Opin. Pharmacother.- 2004. - Vol. 5(3). - P.551–519.
156. Johnson R.W. Herpes Zoster in the Immunocompetent Patient: Management of Postherpetic Neuralgia / R.W. Johnson //HERPES.- 2003.- V.10.- P. 38-45.
157. Johnson R.W. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia / R.W. Johnson, R.H. Dworkin //BMJ. - 2003. - V. 326. - P. 748-750.
158. Junker U. Efficacy and tolerability of gabapentin in the treatment of patients with neuropathic pain. Results of an observational study involving 5620

- patients / U. Junker, U. Brunnmuller // MMW Fortschr Med. - 2003. – 145. – P. – 37.
159. Jung BF. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster / D.F. Jung, R.W. Johnson, D.R. Griffin, R.H. Dworkin // Neurology.- 2004. - V.62 (9).- P.1545-1551.
160. Karly P. Garnock-Jones. Keating/Lidocain 5% Medical Plaster. A review of its use in histerpetic neuralgia / P. Karly Garnock-Jones, M. Gillin // Drugs. – 2009. - 69 (15). – P. 2149–2165.
161. Kasper D.L. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edn, international edition / D.L. Kasper, A.S. Fauci, D.L. Longo eds // New York: McGraw-Hill Companies. - 2005. - P. 2152-2179.
162. Katz J. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life / J. Katz, E. Cooper, R. Walther, E.W. Sweeney et al. // Clin. Infect. Dis. - 2004. - Vol. 39. - № 3. - P. 342-348.
163. Khan I. Disruption of Neuroendocrine Control of Luteinizing Hormon Secretion by Arjccljr 1254 involves Inhibition of Hypothalamic Trypnofan Hydroxylase Activity /I.Khan, P.Thomas //Biology of reproduction. - 2001. - Vol.64. - P.955-964.
164. Kluge H. Serotonin in Platelets: Comparative Analysis using New Enzyme Immunoassay and HPLS Test Kits and Traditional Fluoremetric Procedure /H.Kluge, M.Bolle, R.Reuter, et al. //J. Lab. Med. - 1999. - Vol. 23. - №6. - P.360-364.
165. Lee D.H. Herpes zoster laryngitis accompanied by Ramsay Hunt syndrome / D.H. Lee et al. // J. Craniofac. Surg. - 2013. - Vol. 24. - № 5. - P. 496–498.
166. Leonard B. Clinical Implications of mechanisms of action of antidepressants / B. Leonard // Advancens in Psychiatric Treatment. - 2000. - Vol. 6. - P. 178-186.
167. Levien T.L. Summary of new drug applications and biologic license applications submitted to the Food and Drug Administration: Pregabalin- Pfizer / T.L. Levien // Advances in Pharmacy. - 2004. - 2 (2). – P. 185-186.



168. Mallison R. MMW / R. Mallison et al. // Fortschr Med. - 2007. - 149 (14). - P. 46.
169. McElveen W.A. Postherpetic neuralgia differential diagnoses / W.A. McElveen // <http://emedicine.medscape.com/article/1143066-overview>. Accessed 11 May 2011.
170. McMahon S. B. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5-th ed. / S. B. McMahon, M. Koltzenburg (eds). // Elsevier churchill Livingstone. - 2005. - P. 1239.
171. Meneses A. Physiological, pathohhysiological and therapeutic roles of 5-HT systems in learning and memory /A.Meneses //Rev. Neurosci. - 1998. - Vol. 9. - № 4. - P. 275-289.
172. Millan MJ. Descending control of pain / M.J. Millan // Prog Neurobiol. - 2002. - 66. - P. 355-474.
173. Mixcoatl-Zecuatl T. Synergistic antiallodynic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats / T. Mixcoatl-Zecuatl et al // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. -2008. - Vol. 30. - № 6. - P. 431-441.
174. Miyawaki E. Serotonin, Dopamin and motor effects in Parkinson's disease /E. Miyawaki, M. Yasmin, C. William //Clin. Neuropharmacol. - 1997. - Vol.20. - № 4. - P. 300-310.
175. Montero Homs J. Epidemiological study of prevalence incidence and neuropathic pain characterization in neurology units. Prevalol study / J. Montero Homs, E. Gutierrez-Rivas, J. Fernandez, C. Navarro // Neurologia. - 2005. - 20 (8). - P. 385-389.
176. Morlion B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components Current Medical Research / B. Morlion // Opinion. - 2011. - 27 (1). - P. 11-33.
177. Mounsey L. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management / L. Mounsey, L. Matthew, D. Slawson // Am. Fam. Physician. - 2005. - Vol. 72. - P. 1075-1080, 1082.

178. Nalamachu S. A comparison of the lidocaine patch 5% vs naproxen 500 mg twice daily for the relief of pain associated with carpal tunnel syndrome: A 6week, randomized, parallelgroup study / S. Nalamachu, R.S. Crockett, A.R. Gammaitoni, E.M. Gould // *MedGenMed.* – 2006. -8. – P. 33.
179. Nalamachu S. Diagnosing and Managing Postherpetic Neuralgia / S. Nalamachu, P. Morley-Forster // *Drugs Aging.* - 2012. - Vol. 29. - P. 863–869.
180. Nackley-Neely A.G. Catechol-O-methyltransferase Inhibition Increases Pain Sensitivity through Activation of Both  $\beta_2$  and  $\beta_3$  Adrenergic Receptors / A.G. Nackley-Neely, K.S. Tan, K. Fecho et al. // *Pain.* - 2007. - 128 (3). – P. 199-208.
181. Nicolaou A. Outcome predictors for treatment success with 5% lidocaine medicated plaster in low back pain with neuropathic components and neuropathic pain after surgical and nonsurgical trauma / A. Nicolaou, B. Nicholson, G. Hans, L. Brasseur // *Journal of Pain Research.* – 2011. – 4. – P. 25–38.
182. Nurmikko TJ. Postherpetic neuralgia - a model for neuropathic pain. In: *Neuropathic Pain: Pathology and Treatment* (Marchettini P, ed) / T.J. Nurmikko // Seattle: IASP Press.- 2001.- P.151-167.
183. Oaklander A. L. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles / A. L. Oaklander // *Pain.* - 2001. - 92. – P. 139–145.
184. Olanov C.W. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease / C.W. Olanov, M.B. Stern, K. Sethi // *Neurology.* – 2009. – v. 72, 21, Suppl. 4. – P. 149.
185. Oxman M.N. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults / M.N. Oxman, M.J. Levin, G.R. Johnson, K.E. Schmader, S.E. Strau et al. // *N Engl J Med.* -2005.-V.352(22).- P.2271-2284.
186. Pace M.C. Neurobiology of pain / M.C. Pace, L. Mazzariello, M. B. Passavanti et al. // *J.cell. Physiol.* - 2006. - Vol. 209 (1). - P. 8–12.

187. Pan J. Cystic fibrosis Transmembrane conductance regulator Modulates Neurosecretory Function in Pulmonary Neuroendocrine Cell - related Tumor Cell Line Models /J. Pan et al. //Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. - 2002. - Vol. 27. - P.553-560.
188. Perez C., Navarro A., Saldana M.T. et al. Patient-reported outcomes in subjects with painful trigeminal neuralgia receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings / C. Perez, A. Navarro, M.T. Saldana et al. // Cephalalgia. 2009. - Vol. 29. - P. 781-790.
189. Portenoy R. Poster presented at the 25<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the American / R. Portenoy et al. // Pain Society. - 2006. San Antonio, Texas.
190. Ren K. Descending modulation in persistent pain: an update / K. Ren, R. Dubner // Pain. - 2002. – 100. – P. 1–6.
191. Reichelt M. Mechanisms of Varicella-Zoster Virus Neuropathogenesis in Human Dorsal Root Ganglia / M. Reichelt, L. Zerboni, A.M. Arvin // J. Virology. – 2008. – V. 82. – P. 3971-3983.
192. Rehm S. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocain medicated plaster? Pregadflin, or a combination both? A randomized, open/clinical effectiveness study / S. Rehm, A. Binder, R. Baron // Cur. Med. Reas. – 2010. - V. 26. - № 7. – P.
193. Ritzwoller D.P. The association of comorbidities, utilization and costs for patients identified with low back pain / D.P. Ritzwoller, I. Crouse, S. Shetterly et al. //BMC Musculoskeletal Disorders. - 2006. – 7. – P. 72-82.
194. Rowbotham M.C., Petersen K.L., Davies P.S., Wiesenfeld-Hallin Z., IASP Press, Seattle. - 2000. - 16. - P. 833-55.
195. Rowbotham M.C. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study / M.C. Rowbotham, V. Goli, N.R. Kunz et al. // Pain. -2004. - Vol. 110. - P. 697-706.
196. Sabatowski R. 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial / R. Sabatowski, R. Galvez, D.A.Cherry // Pain. – 2004. - 109 (1-2). – P. 26-35.

197. Salerno S.M. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis / S.M. Salerno, R. Browning, J.L. Jackson // Arch Intern Med. - 2002. – 162. – P. 19-24.
198. Saniova B. Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate / B. Saniova, M. Drobny, J. Lehotsky, M. Sulaj // Cellular and Molecular Neurobiology. – 2006. – v. 26, Nov. 7/8. – P. 1475 – 1482.
199. Sarnthein J. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain / J. Sarnthein, J. Stern, C. Aufenberg et al. // Brain. - 2006. - 129. – P. 55-64.
200. Sauer H. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity / H. Sauer, S. Huppertz-Helmhold, W. Dierkes // Pharmacopsychiatry. - 2003. - Vol. 36 (5). - P. 169–175.
201. Sawada H. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's Disease: a randomized controlled trial / H. Sawada, T. Oeda, S. Kuno et al. // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5 . - №12. – P. 1 -7.
202. Schofferman J. Opioid analgesic therapy for severe intractable low back pain / J. Schofferman // Clin J Pain. - June; 15 (2). – P. 136-140.
203. Scholz J. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina 11 of dorsal horn after peripheral nerve injury / J. Scholz, D.C. Broom, D.H. Youn, C.D. Mills, T. Kohno et al. // J Neurosci. - 2005. - 25. – P. 7317–7323.
204. Scott F.T. The burden of herpes zoster: A prospective population based study / F.T. Scott, R.W. Johnson, M. Leedham-Green, E. Davies, W.J. Edmunds, J. Breuer // Vaccine.- 2006. - V.24.- P.1308-1314.
205. Skljarevski V. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain / V. Skljarevski, M. Ossanna, H. Liu-Seifert et al. // Eur J Neurol. – 2009. - 16. – P. 1041 -1048.

206. Seventer R. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial / R. Seventer, H. Feister et al. // *Curr Med Res Opin.* – 2006. - 22 (2). – P. 375–384.
207. Siddall P.J. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial / P.J. Siddall, M.J. Cousins, A. Otte, T. Griesing, R. Chambers, T.K. Murphy // *Neurology.* - 2006. - 67 (10). - P. 1792–1800.
208. Smith D. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis / D. Smith, c. Dempster, J. Glanville et al. // *AcP J.club.* - 2002. -Vol. 137 (3). - P. 101–102.
209. Staiger T.O. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain / T.O. Staiger, B. Gaster, M.D. Sullivan et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* - 2003. - 28. – P. 2540-2545.
210. Stang P. Mental and Physical Comorbid Conditions and Days in Role Among Persons with Arthritis / P. Stang, N. Brandenburg, M. Lane et al. // *Psychosom Med.* - 2006. - 68 (1). – P. 152-158.
211. Stankus S. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia / S. Stankus, M. Dlugopolski, D. Packer // *Am Fam Physician.* - 2000. - Vol. 61. - P. 2437–2444.
212. Thyregod H. G. Natural History of Pain Following Herpes Zoster / H.G. Thyregod, M.C. Rowbotham, M. Peters, J. Possehn, M. Berro, K.L. Petersen // *Pain.*- 2007. - V. 128(1-2).- P. 148 - 156.
213. Tontodonati M. Post-herpetic neuralgia / M. Tontodonati et al // *Intern. J. General Med.* - 2012. - Vol. 5. - P. 861–871.
214. Torrance N. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin / N. Torrance, B. Smith, M. Bennett, A. Lee // *Results From a General Population Survey The Journal of Pain.* - 2006. - Vol 7. No 4 (April). – P. 281-289.

215. Treede R.D. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes / R.D. Treede, T.S. Jensen, G.N. Campbell et al.//Neurology.- 2008. - V. 70. - P. 3680-3685.
216. Tying S. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia / S. Tying // J. Am. Acad. Dermatol. - 2007. - Vol. 57(Suppl. 6). - P.136–142.
217. Tying S. K.. Antiviral therapy for herpes zoster. Randomized, controlled clinical trial of valacyclovir, and famciclovir therapy in immunocompetent patients of 50 years and older /S.K. Tying, K.R. Beutner, B.A. Tucker et al. // Arch Fam Med. -2000. - 9. - P. 863–869.
218. Varconyi T. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment / T. Varconyi, P. Kempler //Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2008. - Vol. 10. - P. 99-108
219. Varrassi G. Pharmacological treatment of chronic pain – the need for CHANGE / G. Varrassi, G. Miller-Schwefe, J. Pergolizzi et al. // Curr. Med. Res. Opin. - 2010. - Vol. 26(5). - P. 1231–1245.
220. Verdu B. Antidepressants for the treatment of chronic pain / B. Verdu, I. Decosterd, T. Buclin et al.// Drugs. - 2008. - 68. – P. 2611 -2632.
221. Volmink J. Treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review of randomized controlled trials / J. Volmink, T. Lancaster, S. Gray, C. Silagy //Fam Pract.- 1996.- V.13.- P.84—91.
222. Wandinger K.P. Effects of amantadine treatment on in vivo production of interleukin 2 in de novo patients with idiopathic Parkinson' s disease / K.P. Wandinger, J.M. Hagenah, H. Kluter // J. Neuroimmunol. – 1999. – 98 (2). – P. 214-22.
223. Ware J.E. The MOS 36-item short - form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // Med. Care. - 1992. - V. 30. - P. 437-483.
224. Ware J. E. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment / J.E. Ware J. E., B.

- Gandek, M. Kosinski et al. // Journal of Clinical Epidemiology.- 1998. - № 51. - P. 1167-1170.
225. Wesche T.L. pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin / T.L. Wesche, H.A. Bockbrader// <http://www.ampainsoc.org/abstract/2005/data/684/index.html>.
226. Yawn B.P. The global epidemiology of herpes zoster / B.P. Yawn, D. Gilden // Neurology. - 2013. - Vol. 81. - № 10. - P. 928–930.
227. Yung B. F. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster / B. F.Yung, R. W. Johnson, D. R. Griffin, R. H.Dworkin // Neurology.- 2004. - 62. – P. 1545–1551.
228. Zerboni L. Varicella-Zoster virus infection of human dorsal root ganglia in vivo / L. Zerboni, C.C. Ku, C.D. Jones, J.L. Zehnder, A.M. Arvin // PNAS. – 2005. – 102. – P. 6490-6495.
229. Zigmond A.S. The Hospital Anxiety and Depression scale /A.S.Zigmond,R.P.Snaith //Acta Psychiatr.Scand. - 1983. - Vol.67. - P.361-370.