

HERPES ZOSTER

ХЕРПЕС ЗОСТЕР Е ВИРУСНА ИНФЕКЦИЯ, ПРИЧИНЕНА ОТ РЕАКТИВИРАНЕ НА ВИРУСА НА ВАРИЦЕЛА-ЗОСТЕР (VZV), намиращ се в латентно състояние в сетивните дорзални ганглии. Най-често се изразява като болезнен, но самоограничаващ се дерматомен обрив. Симптомите обикновено започват с болка по протежение на засегнатия дерматом, която след 2-3 дни се последва от херпетични везикули върху еритемна основа. Клиничната картина и възможните усложнения са разнообразни в зависимост от засегнатия ганглий. Лечението включва антивирусни медикаменти като ацикловир, фамцикловир и валацикловир, приложени до 72 часа от началото на заболяването.



g-р Надежда Димчова¹,
g-р Ивоана Велевска²,
g-р Цвета Калинова²,
проф. g-р Соня Марина¹

¹Медицински институт на Министерството на вътрешните работи, гр. София

²Катедра по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология, МУ-Варна

Вирусът на варицела зостер (VZV – Varicella Zoster Virus, Herpes Virus Type 3, HHV3) е причинителят на варицелата и на херпес зостер (HZ)^[1]. При HZ се реактивира латентната VZV инфекция. Тя се развива при около 20% от здравите възрастни и при 50% от имунокомпрометираните. При последните се наблюдава значителна заболеваемост и смъртност^[1]. Обикновено се проявява като самоограничаващ се херпетичен обрив с болка, но може да доведе и до сериозни усложнения като постхерпетична невралгия, ангажиране на п. orbitalis със засягане на окото, ангажиране на п. oticus със засягане на слуха, засягане на моторната инервация с последваща слабост на мускулатура, вторична бактериална инфекция, менингоенцефалит и др.^[2]. Заболеваемостта от HZ е повсеместна, като честотата нараства с възрастта. Ходът на заболяването може да се раздели на три фази – прееруптивна (прехерпетична невралгия); остра еруптивна; хронична (постхерпетична невралгия)^[2].

ПАТОГЕНЕЗА

Инфекцията се предава въздушно-капково или чрез директен контакт. Пациентите са заразни няколко дни преди поява на варицелния екзантем и до последните везикулни обриви. Крустите не са заразни.

VZV от кожата на болен с HZ може да се разпространи аерогенно и да предизвика варицела при нативни индивиди.

Вирусът на варицела зостер е α-херпес вирус с двувърижен ДНК геном^[3]. VZV е разпространен само сред хората, без животински резервоар. Основните му мишени са Т-лимфоцитите, епителните клетки и невроните в ганглиите. Първичната инфекция причинява варицела, по време на която VZV достига до ганглийните неврони и остава там в латентно състояние^[3]. Хора от всички възрасти могат да бъдат засегнати, като честотата нараства с възрастта поради намаляване на Т-клетъчния имунитет към вируса^[3,4]. Пациенти с Т-клетъчна имunosупресия са изложени на по-голям риск^[5]. Рискови фактори за реактивиране на вируса са напреднала възраст, скорошна физическа травма, имunosупресивни лекарства, лимфом, умора, емоционален стрес, лъчева терапия и др. Вирусът от ганглийните неврони се връща обратно по сензорния нерв и засяга кожата^[4,6]. Прогномалната и хроничната болка са резултат от възпалението на засегнатите нерви^[7]. Реактивиране на вируса обикновено е веднъж в живота^[4]. Рецидив настъпва при по-малко от 5% от населението предимно при имунокомпроментирани.

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Инкубационният период е от 7 до 21 дни. Клиничните прояви протичат в три фази: прееруптивна (прехерпетична невралгия), остра еруптивна и хронична (постхерпетична невралгия)^[2].

ПРЕЕРУПТИВНА ФАЗА

Херпес зостер може да започне с грипозни симптоми като треска, главоболие, неразположение, отпадналост и да се добави регионална лимфаденопатия^[2,4]. Прехерпетична невралгия, сърбеж или парене по съответния дерматом предхождат ерупцията с 1 до 10 дни^[1,2,4]. Болката може да симулира плеврит, миокарден инфаркт, остър хирургичен корем, ангина или мигрена, което създава диагностичен проблем до момента на поява на обрива^[4]. Прогномални симптоми може да липсват при деца^[4].

ОСТРА ЕРУПТИВНА ФАЗА

Характерна находка е едностранното разпространение на обрива, по хода на сетивните нерви, без преминаване на срединната линия. Най-чест е торакалният HZ (>50 %), следван от тригеминалния, лумбосакралния и цервикалният.

Еруптивната фаза започва с групирани, болезнени еритемни макули/

Ключови думи:
херпес зостер,
дерматом,
клинични форми,
невралгия,
лечение, превенция

папули върху еритемоедемна основа (24 часа), които се разпространяват по дерматома^[2,4]. В рамките на 48 часа се появяват херпетиформни везикули/були, а впоследствие пустулозни лезии (96 часа) и крусти (7-10 дни), които отпадат за 2-3 седмици без остатъчни промени^[4]. Нови лезии може да се появяват в рамките на седмица.

Везикулите при HZ са с различен размер. При тежки случаи ексудатът на везикулите е хеморагичен а основата – некротична (zoster haemorrhagicus et necroticans s. gangraenosus)^[4].

Ерупцията обикновено се ограничава по кожата на един дерматом, но може да включва и два съседни дерматома. Много рядко няколко везикули се появяват и извън срединната линия от другата страна в съседство (zoster aberans)^[4]. Приблизително 50% от пациентите с неусложнен HZ имат вiremия, с поява на 20 до 30 разпръснати везикули извън засегнатия дерматом^[4].

Болката в засегнатия дерматом може да остане същата като в продрома или да се промени по характер и интензитет^[2].

Херпетичният обрив преминава без остатъчни лезии, но при некротичен HZ и при увреждане на по-дълбоките епидермални и дермални слоеве от ексориации, вторична инфекция или други усложнения, могат да възникнат цикатрикси^[2].

ХРОНИЧНА ФАЗА (ПОСТХЕРПЕТИЧНА НЕВРАЛГИЯ)

Най-честото усложнение на HZ е постхерпетичната невралгия. Проявява се с болка по хода на дерматома, която продължава най-малко 90 дни след обрива, но може да персистира с месеци до години. Тя често е изтощителна, засяга както физическото и психическото здраве, така и качеството на живот^[2,8]. Среща се при приблизително 20% от пациентите,

като по-често засяга възрастните^[9]. Болката е пареща или подобна на електрически ток и може да се съпътства от алодиния или хипералгезия^[9]. При леките форми може да е налице само леко парене и сърбеж, които преминават за 7 до 12 дни.

Болката от острия HZ и от постхерпетичната невралгия са невропатични. Те са резултат както от възпалителния отговор на периферните нерви поради вирусната репликация в тях, така и от променената обработка на сигналите от ЦНС^[4,7,10,11]. След увреждането периферните неврони спонтанно отделят сигнали, имат по-ниски прагове на активиране и дават повишени отговори към стимули^[4]. Предполага се, че прекомерната периферна активност води до свръхвъзбудимост на дорзалния рог с последващи повишени отговори на ЦНС към всички сигнали^[4].

ОСОБЕНИ КЛИНИЧНИ ФОРМИ

Herpes Zoster Ophthalmicus (HZO)

HZO се развива при засягане на 1^{-ия} клон (V1) на 5^{-тия} черепно-мозъчен нерв (CN V) – n. trigeminus – от VZV^[12]. Тригеминалният нерв се разделя на три клона n. ophthalmicus (V1), n. maxillaris (V2), n. mandibularis (V3). По неизвестни причини засягането на n. ophthalmicus е 5 пъти по-често от засягането на максиларния и мандибуларния клон^[2,4].

Често има продромални симптоми. Появяват се еритем и везикули по дерматома на V1, т.е. по кожата на челото, предната част на капилицула и горния клепач^[2,4].

Добавя се лимфаденопатия на периаурикуларните и субмандибуларите лимфни възли. Възможни са менингеални симптоми и парези на CN III и CN VI, тъй като n. ophthalmicus изпраща клоно към тенториума и към CN III и CN VI^[2,4]. При засягане на r. nasociliaris на n. ophthalmicus се появяват вези-

кули и по върха на носа – признак на Хътчинсън^[2,4]. Наличието му насочва към очно засягане и усложнения като конюнктивит, склерит, еписклерит, кератит, иридоциклит, зеница на Argyll-Robertson, глаукома, ретинит, хориоидит, атрофия на очния нерв, ретробулбарен неврит^[2,4,13].

Herpes Zoster Maxillaris

При ангажиране на V2 на CN V обривът се локализира по бузата, долния клепач, страничната част на носа, горния венец, лигавицата на носа, назофаринкса, тонзилите и небцето^[2]. Понякога засяга само оралната мукоза без кожата. Прехерпетичната болка може да симулира зъбобол и да доведе до ненужни стоматологични интервенции^[2].

Herpes Zoster Mandibularis

При ангажиране на V3 на CN V обривът засяга страничната част на главата, външното ухо и външния слухов канал, долната устна, езика и част от оралната мукоза^[2].

Herpes Zoster Oticus (синдром на Ramsay Hunt)

Синдромът на Ramsay Hunt протича с периферна парализа на лицевия нерв, придружена от херпетичен обрив на ушната мида, ушния канал, а понякога и на вътрешното ухо и на устата^[4]. Причинява се предимно от засягане на ganglion geniculate, но и на CN IX и CN X. Чести симптоми са гадене, повръщане, световъртеж, шум в ушите, понижено до загуба на слуха и нистагъм^[4]. Тези симптоми произлизат от CN VIII поради непосредствената му близост до ganglion geniculate в canalis facialis^[4]. При ангажирането на ganglion geniculate се засягат както сензорната, така и моторната инервация на n. facialis. Последва едностранна загуба на вкуса в предните две трети на езика, везикули по тъпанчевата мембрана, по външния слухов

канал, по конхата и едностранна лицева парализа^[4]. Възстановяването от двигателната парализа обикновено е пълно, но е възможна остатъчна слабост^[4].

Глософарингеален и вагусен херпес зостер

При глософарингеалния зостер (херпесен фарингит) и вагусния зостер (херпесен ларингит) болезненият херпетичен обрив засяга небцето, задната част на езика, епиглотиса, тонзилите и понякога външното ухо^[2].

Herpes Occipitocollaris

При Herpes Occipitocollaris се засягат С2 и С3 нервите. Обривът се локализира по задната част на скална, нухалната област, части от ухото и части от долната челюст и предната част на шията^[2].

Херпес зостер, засягащ пикочния мехур

При ангажиране на дерматомите на вертебрални нерви L1, L2, S2, S3, S4 от VZV се появяват везикули в пикочния мехур. Последва тежка дизурия и често уриниране, а при руптура на везикулите – хематурия. При моторно засягане и преходна парализа на пикочния мехур е възможно остро задържане на урина^[2].

Херпес зостер с двигателни усложнения

VZV обикновено засяга сетивните нерви, но вирусните частици понякога преминават от горзалния ганглий към предния рог и причиняват двигателни симптоми^[2,4]. Тези симптоми варират от слабост до пълна парализа в зависимост от това колко корена на засегнатия нерв са засегнати^[2]. При засягане на С 3-5 се наблюдава гуафрагмална слабост^[1]. Моторните невропатии обикновено са преходни и приблизително 75% от пациентите се възстановяват^[4].

Едностранен херпес зостер, включващ множество дерматому

Ангажирането на повече от един дерматом е рядко и обикновено е признак за имunosупресия, причинена от СПИН, злокачествено заболяване, химиотерапия и др.^[2]. Засягането на два дерматома се означава като Zoster Duplex, а засягането на три или повече – Zoster Multiplex^[2].

Двустранен херпес зостер

Двустранният HZ насочва към дисеминиране на заболяването и имунокомпроментиране.

Дисеминиран херпес зостер

При дисеминирания HZ се появяват повече от 20 екстрадерматомни везикули. Последните се появяват 7-14 дни след началото на класическия HZ^[2,4].

Дисеминацията често е индикация за подтиснат клетъчно-медиран имунитет, причинен от злокачествени заболявания, лъчева терапия, химиотерапия, трансплантации на органи и дългосрочна употреба на системни кортикостероиди^[2]. Пациентите с дисеминиран зостер трябва да се проконтролират поради опасност от развитие на пневмонит и енцефалит, които могат да бъдат животозастрашаващи^[14].

Zoster Sine Herpete

При Zoster Sine Herpete са налице слабост и болка в областта на засегнатия дерматом. Наблюдава се само нежна, еритемна, едностранна макула или плака, но без везикули^[15].

УСЛОЖНЕНИЯ

Усложненията на HZ са:

- Локални – вторични бактериални инфекции, цикатрикси при некротичен HZ и при увреждане на по-дълбоките епидермални и дермални слоеве от ексориации

и вторична инфекция, постхерпетична невралгия.

- Неврологични – менингоенцефалит, съдови церебрални синдроми, засягане на черепно-мозъчните нерви (HZ ophthalmicus конюнктивит, склерит, еписклерит, кератит, иридоциклит, зеница на Argyll-Robertson, глаукома, ретинит, хороидит ретробулбарен неврит, атрофия на очния нерв до слепота; HZ oticus (синдром на Ramsay Hunt) → понижение до загуба на слуха, остатъчна лицева парализа), периферна моторна слабост, парализи, трансверзален миелит, синдром на Guillain-Barré.
- Висцерални – пневмонит, хепатит, перикардит/миокардит, панкреатит, езофагит, ентероколит, цистит, синовит.

ХИСТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Многокамерни везикули в епидермиса поради балонна и ретикуларна дегенерация на спинозните клетки.

Диагностика

Диагнозата HZ се базира основно на типичната клинична картина и в повечето случаи не е необходимо потвърждаването ѝ чрез лабораторни изследвания. При пациенти с отслабен имунитет клиничната находка може да бъде атипична и изисква допълнителни изследвания^[2].

Лабораторните изследвания за VZV включват:

- Директна имунофлуоресценция (DFA) на везикулна течност или лезия на роговицата^[16].
- PCR на везикулна течност или лезия на роговицата или кръв^[16,17].
- Проба на Tzanck от везикулна течност (по-ниска чувствителност и специфичност от DFA или PCR, тъй като не може да от диференцира HSV от VZV)^[1,16].

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

NZ трябва да се диференцира от зостериформен херпес симплекс, който рецидивира на едно и също място и везикулите му са с еднакъв размер; бактериална кожна инфекция, напр. целулит, булозно импетиго, фоликулит; контактен дерматит, фитофотодерматит и везикулозен или булозен стоматит^[1,2,4].

Синдромът на Рамзи Хънт често се бърка с екзема, болест на Мениер, парализа на Бел, инсулт и абсцес на ухото.

Едностранното разпределение на обрива при глософарингеален и вагусен NZ помага за разграничаването му от херпангина^[2].

NZ, засягащ пикочния мехур, трябва да се диференцира от цистит^[2].

Засягането на интеркосталните нерви и на краниалните ганглии и нерви създават диагностичен проблем до момента на поява на енострани херпесиформен обрив^[1,2,4].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕВЕНЦИЯ

Препоръчителен е постелен режим.

Основните цели на лечението на NZ са ускоряване на оздравителния процес, намаляване на болката и избягване на усложнения^[17]. Антивирусната терапия е първи избор за лечение на NZ. Тя намалява риска от постхерпетична невралгия^[17]. Необходимо е антивирусно лечение да започне в първите 48-72 часа от поява на обрива, но и до 7 дни също има полза^[1,4]. Три гуанозинови аналози – ацикловир, валацикловир и фамцикловир – са одобрени за лечение на NZ^[18]. Препоръчаният дозов режим е^[1,4,8]

- Ацикловир – перорално 5 пъти дневно по 800 mg за 7 дни.
- Фамцикловир – перорално на 8 часа по 500 mg за 7 дни.
- Валацикловир – перорално 3 пъти дневно по 1 g за 7 дни.

- Ацикловир – iv на 8 часа по 10 mg/kg за 7 дни, при имунокомпрометирани пациенти.
- Фоскарнет – iv на 12 часа по 90 mg/kg за 10 дни, при ацикловир резистентен NZ.

Ацикловир е единственото противовирусно лекарство, одобрено за лечение на NZ при деца^[8].

Използването на кортикостероиди при неусложнен NZ е противоречиво^[4]. Те не намаляват честотата на постхерпетична невралгия и не трябва да се използват без едновременно приложение на антивирусни лекарства^[19,20]. Терапията с кортикостероиди се препоръчва при силна болка, при синдром на Рамзи Хънт и при очни усложнения^[19,20].

Лечението на острата болка зависи от нейната тежест. Леката до умерена болка може да се контролира с ацетаминофен или нестероидни противовъзпалителни средства^[21,22]. Тежките случаи може да изискват опиоиди^[21,22]. Антиконвулсанти, трициклически антидепресанти или нервен блок могат да се обмислят при пациенти с неоптимален контрол на болката^[22].

ЛЕЧЕНИЕ НА ПОСТХЕРПЕТИЧНАТА НЕВРАЛГИЯ

Първи избор за лечение на постхерпетичната невралгия са пероралните антиконвулсанти Gabapentin (Neurontin) 3 пъти дневно по 300 до 600 mg и Pregabalin (Lyrica) 2-3 пъти дневно по 150 до 300 mg^[4,8,22].

Като втора линия на терапия са трициклическите антидепресанти – Amitriptyline, в начална доза от 10 до 25 mg per os преди лягане, след което се увеличава с 10 до 25 mg на седмица до достигане на поддържаща доза от 75 до 150 mg на ден^[8].

Опиоидите са трета линия за лечение на постхерпетична невралгия.

Съществуват два препарата за локално приложение, одобрени за лечение на постхерпетична невралгия^[8]:

- Капсаицин 0.075% крем, прилагащ се 4 пъти дневно.
- Лидокаин 5% пластр, прилагащ се 3 пъти дневно.

При установено очно засягане се използва локално 3% унгвент ацикловир. В допълнение може да се прилагат мигриатични капки за очи за разширяване на зеницата и намаляване риска от синехии, локални кортикостероиди при кератит, еписклерит или ирит и локални медикаменти за намаляване на вътреочното налягане при развитие на глаукома^[4].

Появата на NZ може да бъде предотвратена с ваксината срещу варицела, ако се приложи преди инкубацията да се разболее от варицела^[23]. Ако първичната инфекция вече е настъпила, съществуват ваксини срещу NZ, които намаляват риска от развитието му^[24]. Те включват жива атенюирана ваксина (Zostavax) и адювантна рекомбинантна ваксина (Shingrix)^[25]. Zostavax предпазва от NZ за поне три години^[26]. Ваксината намалява с 66% постхерпетичната невралгия при хора, които са се заразили с NZ въпреки ваксинацията^[27]. Не се препоръчва жива ваксина при пациенти с имунодефицит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Херпес зостер е често разпространено заболяване, което може да засегне хора на всяка възраст. Заболяването има характерна морфология, но и множество клинични форми, които могат да затруднят диагнозата. Навременното и ранно лечение предпазва от сериозни усложнения като постхерпетична невралгия, слепота, глухота, парези, менингоенцефалит и др. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.