

Глава 3

ПИТАННЯ ТЕРАПІЇ

УДК 616.916.5:355.11

Мультиформна еритема. Випадок з практики

**Л.П. АНТОНЕНКО, Ю.А. КОБІРНІЧЕНКО,
В.І. ТРИХЛІБ, С.П. ОСТАПЕНКО, Ю.В. КАМІНКО**

Резюме: *в статті представлений огляд літератури стосовно мультиформної еритеми, описаний випадок захворювання, важкий в діагностиці для практикуючих лікарів.*

Ключові слова: *мультиформна еритема.*

Мультиформна еритема частіше зустрічається серед дорослих у віці від 20 до 40 років, хоча може розвинути у всіх вікових групах. В етіологічній структурі приблизно в половині випадків переважає вірус простого герпесу (ВПГ) [1–3]. За даними D.A. Wetter и M.D. Davis, простий герпес виявляють у 23% хворих з мультиформною еритемою, а в 58% випадків етіологічний чинник встановити не вдається [4]. Причинами даного захворювання можуть бути мікоплазма (особливо у дітей), грибова інфекція [1, 5, 6]. Прийом барбітуратів, нестероїдних протизапальних препаратів, пеницилінів, фенотіазинів, сульфаніламідів, рофекоксибу, метформіну, бупропіону, ципрофлоксацину та інших препаратів може також сприяти розвитку захворювання [7, 8].

Клінічні прояви можуть також виникати після проведення щеплення проти дифтерії, правця, гепатиту В, вітряної віспи; на фоні хронічного гепатиту С, цитомегаловірусної інфекції, ВІЛ-інфекції [8]. Періодично еритема виникає вторинно при реактивації ВПГ 1-го або 2-го типу (ВПГ-1 та ВПГ-2). За даними одного дослідження, у пацієнтів з мультиформною еритемою ДНК ВПГ була виявлена в біоптатах зі шкіри, у 60% пацієнтів –

з еритемою, асоційованою з рецидивуючим герпесом. За даними інших авторів, при дослідженні біоптатів зі шкіри хворих з еритемою виявляли ВПГ-1 у 27,8% й ВПГ-2 у 5,6% випадків [9]. У той же час мультиформна еритема може виникати і без клінічно виражених проявів ВПГ-інфекції.

Для захворювання характерний гострий початок, іноді – з продромальних явищ у вигляді болю в м'язах, суглобах, горлі, субфебрильної температури, загальної слабкості. Розвитку хвороби можуть передувати переохолодження, гостре респіраторне захворювання, ангіна. Симптоматична (токсико-алергічна) форма розвивається після прийому лікарських препаратів або введення сироваток і вакцин. При захворюванні спостерігають симетричне, розповсюджене ураження шкіри. Висипка з'являється на переважно розгинальних поверхнях кінцівок (кистях, передпліччях), рідше на обличчі, шиї, гомілках, тилу стоп. Нерідко вражається слизова оболонка порожнини рота. Висипка має вигляд плям або плямисто-папульозна з чіткими межами округлої форми діаметром до 3–15 мм з западанням центральної частини та відцентровим зростанням. Колір висипки може бути рожево-червоний або яскраво-червоний (зазвичай з ціанотичною облямівкою). Іноді висипка має вигляд кільцеподібних елементів, по краю якого утворюється валик, а центр елемента, поступово западаючи, набуває ціанотичного відтінку. Плями схильні до злиття і утворення фігур з поліциклічними обрисами (гірлянди, дуги тощо). Нерідко поряд із запальними плямами з'являються пухирі, рідше бульбашки (бульозна форма). Розрізняють пляmistу, папульозну, плямисто-папульозну, везикульозну, бульозну і везикулобульозну висипку. При мультиформній еритемі слизова оболонка порожнини рота уражається у 59% хворих. Висипання можуть виникнути на геніталіях, кон'юнктивах, в складках шкіри, де вони перетворюються в мокнучі ерозії, що покривають кров'яні або гнійні кірки. Нові висипання зазвичай з'являються протягом перших кількох днів захворювання і супроводжуються підвищенням температури тіла, нездужанням, головним болем. На місці висипань може виникати нестійка гіперпігментація. При токсико-алергічній формі багатформної еритеми прояви аналогічні, тільки розвиток хвороби та рецидиви обумовлені прийомом лікарського препарату [10].

Діагноз як правило встановлюється клінічно, особливо коли в анамнезі є дані за рецидиви герпетичної інфекції. При проведенні диференційної діагностики слід виключати кропив'янку та інші алергічні реакції, васкуліт, інші вірусні екзантеми, рожевий лишай, червоний вовчак, автоімунні захворювання.

У деяких випадках діагностиці допомагає проведення біопсії шкіри, а лабораторне визначення Ig M та G до ПВГ-1 і -2 допомагає в установленні етіологічного чинника.

В лікуванні використовують антигістамінні препарати, стероїди (преднізолон по 40–80 мг на добу); ацикловір (по 400 мг 2 р на добу), або валацикловір (по 500–1000 мг на добу), або фамцикловір (по 125–250 мг на добу). При відсутності рецидивів протягом 4 міс дозування препарату зменшується. У хворих з нирковою недостатністю проводять корегування дози. У випадках появи повторних рецидивів захворювання, незважаючи на лікування, призначають дапсон (по 100 до 150 мг на добу). Також в деяких випадках призначають азатіопрін (від 100 до 150 мг на добу) з добрим ефектом. При лікуванні можна успішно використовувати і циклоспорин, і талідомід [8].

З метою надання інформації лікарям стосовно рідкісного захворювання, яке викликає труднощі в діагностиці та лікуванні, нами був описаний випадок перебігу захворювання на мультиформну еритему.

Хвора 1964 р.н., поступила на стаціонарне лікування 30 серпня 2014 р. зі скаргами на виражену загальну слабкість, озноби, підвищення температури тіла до 38,5–39,0°C, головний біль в потилично-тім'яній ділянці, нудоту, позиви на блювання, відсутність апетиту, збільшення та болючість шийних лімфатичних вузлів, висипку на шкірі тулуба, кінцівках, обличчі, біль в роті, наявність висипань на слизовій оболонці ротової порожнини, періодичний біль в лівому плечовому суглобі на протягом півроку.

З анамнезу відомо, що хвора в останній рік за межі України не виїжджала, укуси кліщів, тварин, контакт із свійськими, дикими тваринами, вживання термічно необробленої їжі – заперечувала. Протягом 10 років відмічала періодично появу висипки на кінцівках плямисто-папульозного характеру, іноді афтозного стоматиту, без видимих причин, що минав самостійно протягом 2–3 діб. При обстеженні з цього приводу діагноз не був встановлений.

За тиждень до останнього загострення мало місце переохолодження – купання в джерельній воді. З 23 серпня пацієнтка відмітила погіршення стану (підвищення температури тіла до 38,5°C, збільшення шийних лімфатичних вузлів, поява болю у лівому плечовому суглобі). Вночі 25 серпня відмітила появу висипки на обличчі, спочатку на правій повіці, плямистого характеру, що протягом наступної доби поширилась на тулуб, кінцівки, почала підвищуватись над поверхнею шкіри. Також висипка з'явилась і на слизовій оболонці ротової порожнини. В наступному приєднались загальна слабкість, озноблення. Дільничний терапевт діагностував вітряну віспа, призначена протівірусна (валацикловір) та симптоматична терапія (дексалгін, реосорбілакт, аскорбінова кислота). На тлі лікування стан хворої не покращувався, приєднався головний біль, нудота, періодично блювота, прогресувала загальна слабкість. В загальному аналізі крові при обстеженні відмічено лейкоцитоз (кількість лейкоцитів $10,3 \times 10^9/\text{л}$).

При госпіталізації в клініку температура 37,8°C, стан тяжкий. Шкіра звичайного кольору. На шкірі обличчя, тулуба, кінцівок (за винятком долонь, стоп) багаточисленна плямисто-папульозна висипка овальної форми діаметром від 5 до 20 мм рожево-червоного кольору. Передньо- та задньошийні, кутопідшелепні лімфатичні вузли збільшені, чутливі при пальпації. Болючість при пальпації в ділянці лівого плечового суглобу.

Артеріальний тиск 100/60 мм рт. ст. Частота дихальних рухів 18 за 1 хв.

На верхівці серця вислуховували м'який систолічний шум.

При аускультатії легень прослуховували жорстке везикулярне дихання.

На слизовій оболонці ротової порожнини – елементи афтозного стоматиту.

Живіт м'який, безболісний. Печінка, селезінка незбільшені.

В загальному аналізі крові: лейкоцити $13,5 \times 10^9$ /л, еритроцити $3,66 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін 104 г/л, тромбоцити 377×10^9 /л.

В загальному аналізі сечі – білок 0,165 г/л, гіалінові циліндри 0–1–2, лейкоцити 5–6, еритроцити 1–3 в полі зору; оксалати – значна кількість, слиз.

В біохімічному аналізі крові: загальний білірубін 6,4 мколь/л, аланінова трансаміназа (АЛТ) 20,2 Од/л, аспарагінова трансаміназа (АСТ) 32,2 Од/л, креатинфосфокіназа (КФК) 67,8 Од/л, КФК-МВ 6,4 Од/л, глюкоза 6,21 ммоль/л, альфа-амілаза 37,2 Од/л, сечовина 2,79 ммоль/л, білок 65,4 г/л.

Маркери вірусних гепатитів, сифілісу, вірусу імунодефіциту людини не виявлені.

Хворій був встановлений попередній діагноз:

Лихоманка невідомої етіології. Шийна лімфаденопатія. Багатоформна ексудативна еритема. Афтозний стоматит. Анемія легкого ступеня, не уточненого генезу. Хронічний гастродуоденіт, фаза загострення.

Хвора отримувала дексаметазон (24 мг на добу), антибактеріальну терапію, препарати заліза.

З 1 вересня хвора відмітила покращення самопочуття – загальна слабкість зменшилась. Температура тіла субфебрильна. Зберігалась пастозність нижньої третини гомілок, повік, більшої правої, де був наявний первинний елемент висипки. Проте на шкірі передньобічної поверхні шиї зліва та внутрішній поверхні передпліч'я появилися нові елементи папульозної висипки з незначним свербінням. Відмічали незначне збільшення площі крупних елементів висипки на шкірі живота з формуванням більш блілого центру.

В біохімічному аналізі крові глюкоза 5,96 ммоль/л, білок 53,7 г/л, залізо 5,78 ммоль/л.

За результатами реакції непрямой гемаглютинації з псевдотуберкульозним та ерсиніозним діагностиком – реакція негативна.

При ехокардіографічному дослідженні – крайове ущільнення передньої стулки мітрального клапану з регургітацією I ст. Порожнини серця не розширені, пролапс стулок трикуспідального клапану з регургітацією II ст. Порушень розслаблення лівого шлуночка не виявлено. Скоротлива здатність лівого шлуночка не знижена.

При езофагогастродуоденоскопії визначена атрофія слизової оболонки антрального відділу шлунку.

При ультразвуковому дослідженні – в обох пахвинних ділянках виявлено декілька лімфатичних вузлів розміром до 15 мм. Печінка звичайних розмірів, в VIII сегменті виявлена гіперехогенна округла структура з чітким контуром розміром 9 мм. В лівій долі подібна структура розміром до 5 мм (гемангіома?). Селезінка звичайних розмірів, по внутрішній поверхні селезінки тонка полоска рідини. З боку інших внутрішніх органів без особливостей. Позаочеревинні лімфатичні вузли незбільшені. По ходу судинного пучка шиї справа лімфатичні вузли розміром до 12–16 мм. В підщелепній ділянці лімфатичні вузли до 11 мм, найбільші лімфатичні вузли ближче до кута нижньої щелепи розміром 5×20 мм. По ходу судинного пучка шиї зліва лімфатичні вузли розмірами до 15 мм, ближче до кута нижньої щелепи – розміром 31×6 мм. В правій паховій ділянці декілька лімфатичних вузлів розмірами до 14 мм. В лівій паховій ділянці лімфатичні вузли розміром до 11 мм, найбільші – 17 мм.

На електрокардіограмі – ритм синусовий, частота серцевих скорочень 60 за 1 хв. Помірні дифузні зміни.

Для виключення ревматичного захворювання проведено визначення ряду маркерів: прокальцитонін 0,05 нг/мл, С-реактивний білок 29,42 мг/мл, ревматоїдний фактор 22,4 МО/мл, антитіла Ig G до мієлопероксидази <0,2 AI, протеїназа – 3, антитіла Ig G (PR3) <0,2 AI, ANA Screen – негативний, двоспіральна ДНК (ANA Screen) антитіла Ig G – 1, хроматин (ANA Screen) антитіла Ig G <0,2 AI, рибосомальний протеїн (ANA Screen) антитіла Ig G <0,2 AI, SS-A 52/60 (ANA Screen) антитіла Ig G <0,2 AI, SS-B (ANA Screen) антитіла Ig G 0,3 AI, Sm (ANA Screen) антитіла Ig G <0,2 AI, Sm/RNP (ANA Screen) антитіла Ig G <0,2 AI, RNP (ANA Screen) антитіла Ig G <0,2 AI, Scl-70 (ANA Screen) антитіла Ig G <0,2 AI, Jo-1 (ANA Screen) антитіла Ig G <0,2 AI, Центромер В (ANA Screen) антитіла Ig G <0,2 AI.

При вірусологічному дослідженні – полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) HSV_{1/2} – негативний, ПЛР ЦМВ – не виявлені; ПЛР ЕБВ – менше 2 Lg/10⁵ клітин (менше 100 копій ДНК/10⁵ клітин); ПЛР герпесу 6 типу – менше 2 Lg/10⁵ клітин (менше 100 копій ДНК/10⁵ клітин).

4 вересня появилася позитивна динаміка самопочуттю хворою – зменшення загальної слабкості, покращився апетит, пройшли прояви стоматиту, висипки на слизових оболонках статевих органів (за даними огляду гінекологом). Тем-

пература тіла в межах норми. Однак вранці хвора відмітила появу без видимих причин нових макуло-папульозних висипань на шкірі передньої поверхні гомілок та навколо старих елементів на передпліччях та животі висипки поява нових по колу, що створювало враження «пелюсток». Зберігалось незначне свербіння в місцях нових висипань, відмічена поява періодичного незначно вираженого болю в правому колінному суглобі.

Оглянута гінекологом (патології не виявлено) та гематологом (рекомендовано виконання стерильної пункції для виключення гемобластозу, гістологічне дослідження елементів висипки). Від процедур, призначених гематологом, пацієнтка відмовилася.

Оглянута проктологом – на оглянутих ділянках 17 см кишки слизова оболонка блідо-рожева, судинний малюнок збережений. Об'ємних патологічних утворень не виявлено. В анальному каналі ознаки хронічного геморою II ст. без ознак запалення, кровотечі.

В загальному аналізі крові 4 вересня: лейкоцити $9,5 \times 10^9$ /л (п. 7%, с. 55%, е. 1%, л. 30%, м. 7%), ШОЕ 5 мм/год.

В біохімічному аналізі крові: КФК 33,2 Од/л, КФК-МВ 13,6 Од/л.

Протягом наступних 7 діб температура тіла утримувалася в межах норми, прояви загальноінтоксикаційного синдрому (загальна слабкість, зниження апетиту, нудота, головний біль) не турбували. Нових висипань не було, спостерігалось збліднення та зменшення площі висипань на тулубі та кінцівках, на обличчі висипка практично відсутня. Слизові оболонки чисті. Дозу глюкокортикостероїдного препарату почали планово знижувати.

У рамках обстеження для виключення онкологічної патології як причини появи висипки продовжували діагностичний пошук. Була виконана іригоскопія (дискінезія товстої кишки за гіпомоторним типом, недостатність баугіневої затулки, доліхосигма), мультиспіральна комп'ютерна томографія головного мозку (без патологічних змін).

У загальному аналізі крові: лейкоцити $10,2 \times 10^9$ /л (п. 4%, с. 52%, е. 1%, л. 33%, м. 10%), еритроцити $4,34 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін 126 г/л, тромбоцити 510×10^9 /л.

Хвора була виписана з відділення для продовження лікування амбулаторно. За час спостереження протягом подальших 3 міс хвора приймала ацикловір, зменшувала дозу глюкокортикостероїдного препарату. Рецидиву та ускладнень не спостерігали, шкіра повністю очистилась від висипань, периферичні лімфатичні вузли нормалізувались у розмірах.

Висновки

Даний випадок показує, що практикуючі лікарі повинні ретельно збирати інформацію щодо анамнезу захворювання, про попереднє лікування, про перенесені раніше захворювання. У випадках появи у хворого

плямистої, плямисто-папульозної, везикульозної висипки з рецидивуючим перебігом слід виключати можливість мультиформної еритеми на тлі хронічної герпетичної вірусної інфекції.

Література

1. Ayangco L. Oral manifestations of erythema multiforme / L. Ayangco, R.S. Rogers // *Dermatol. Clin.* – 2003. – Vol.21. – P. 195–205.
2. Aurelian L. Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (НАЕМ): a viral disease with an autoimmune component / L. Aurelian, F. Ono, J. Burnett // *Dermatol. Online J.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1.
3. Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study / A. Auquier-Dunant, M. Mockenhaupt, L. Naldi [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2002. – Vol.138. – P. 1019–24.
4. Wetter D.A. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007 / D.A. Wetter, M.D. Davis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 62(1). – P. 45–53.
5. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children / N.S. Lam, Y.H. Yang, L.C. Wang [et al.] // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2004. – Vol. 37. – P. 366–70.
6. Precipitants in 42 cases of erythema multiforme / R.M. Villiger, R.O. von Vigier, G.P. Ramelli [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 1999. – Vol. 158. – P. 929–32.
7. Volcheck G.W. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity / G.W. Volcheck // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2004. – Vol. 24. – P. 357–71.
8. Lamoreux M.R. Erythema Multiforme / M.R. Lamoreux, M.R. Sternbach, W. Teresa // *Am. Fam. Physician.* – 2006. – Vol. 1; 74(11). – P. 1883–1888.
9. Detection and genotyping of human herpes simplex viruses in cutaneous lesions of erythema multiforme by nested PCR / Y. Sun, R.K. Chan, S.H. Tan, P.P. Ng // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 71. – P. 423–8.
10. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.dermatolog4you.ru/stat/diff/erythema_exudativum_multiforme.html – Назва з екрану.

Мультиформная эритема. Случай из практики

**Л.П.АНТОНЕНКО, Ю.А. КОБИРНИЧЕНКО, В.И. ТРИХЛЕБ,
С.П. ОСТАПЕНКО, Ю.В.КАМИНКО**

Резюме: в статье представлен обзор литературы относительно мультиформной эритемы, описан редкий случай заболевания, трудного для диагностики практикующими врачами.

Ключевые слова: мультиформная эритема.

Erythema multiforme: the case-report

L. ANTONENKO, YU. KOBIRNICHENKO, V. TRYKHLIB,
S. OSTAPENKO, YU.KAMYNKO

Summary: *the article presents a literature review dedicated to erythema multiforme, as well as a rare case of the disease that was difficult to diagnosis for practical doctors.*

Keywords: *erythema multiforme*

УДК 616. 12-008. 318-08

Патогенетичні механізми аритмій серця та способи підвищення ефективності і безпеки лікування

Н.М. БАНДУРКА

Резюме. *В статті представлені літературні дані сучасних експериментальних та клінічних досліджень з вивчення ефективності та безпеки лікування аритмій серця. Розглянуті механізми аритмогенезу та можливості фармакологічної корекції порушень серцевого ритму шляхом комбінованого застосування аміодарону з кардіопротекторними засобами. Вказано на те, що використання як антиаритмічних засобів кардіопротекторних препаратів з переважним впливом на клітинну мембрану є патогенетично обґрунтованим.*

Ключові слова: *механізми аритмогенезу, лікування аритмій серця, аміодарон, кардіопротекторні засоби.*

Проблема медикаментозного лікування аритмій серця залишається актуальною. Разом зі створенням нових препаратів і розробкою стратегій лікування порушень серцевого ритму, вибір адекватного лікування часто проводять емпірично, без чіткого наукового обґрунтування [14, 23, 28, 37, 38, 42]. Так, використовують лікарські засоби, які не впливають на механізми аритмогенезу [14, 17, 19, 28, 38].

З позицій сучасної кардіології, аритмії серця виникають внаслідок патологічних змін іонних струмів та мембранного потенціалу, що призводить до виникнення внутрішньоклітинного іонного дисбалансу [23, 37, 38, 39]. Але частіше аритмії серця є наслідком надмірної активації іонних каналів, погіршення енергозабезпечення іонних насосів та порушення структурно-функціональних характеристик клітинних мембран кардіоміоцитів [4, 12, 17, 18, 29, 36]. Для успішного лікування аритмій серця необхідні концептуально нові принципи фармакологічної корекції