

Г.И. Мавров<sup>1,2</sup>, М.Э. Запольский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

<sup>3</sup>Одесский областной кожно-венерологический диспансер

## Комплексный метод лечения больных многоформной экссудативной эритемой, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, с учетом клинических и лабораторных критериев

**Цель работы** — разработка метода лечения герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы и оценка его эффективности в сравнительном контролируемом исследовании на основании клинических и лабораторных критериев.

**Материалы и методы.** Наблюдали 122 человека, из них 40 являлись практически здоровыми и составили контрольную группу. Остальных 82 больных герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемой разделили на основную группу (42) и группу сравнения (40). Диагноз инфекции вируса простого герпеса подтверждался выявлением антигенов и антител в иммуноферментном анализе, а также с ДНК вируса с помощью полимеразной цепной реакции. Оценка эффективности терапии была проведена с учетом клинических и лабораторных данных (коэффициент цитотоксичности, уровень ФНО- $\alpha$ , ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4).

**Результаты и обсуждение.** Методика лечения включала валацикловир (20 мг на кг массы тела), а также противогерпетический иммуноглобулин, антигистаминные средства и мембранный плазмаферез. Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию (детоксикационные, иммуностропные, антигистаминные средства). Части пациентов назначали преднизолон в дозе 30 мг/сут. Эпителизация очагов поражения к 10-му дню лечения в основной группе наблюдалась у 39 ((92,9  $\pm$  0,9) %); в группе сравнения — у 27 ((67,5  $\pm$  1,6) %) ( $p < 0,001$ ). Увеличение ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в острую фазу заболевания и снижение в фазу реконвалесценции указывало на положительный прогноз и уменьшение риска рецидивов. У пациентов с тяжелым течением герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы уровень ИЛ-4 не отличался от показателей контрольной группы, что означало существенное нарушение иммунного ответа.

**Выводы.** Разработан эффективный метод лечения герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы, включающий валацикловир, противогерпетический иммуноглобулин и мембранный плазмаферез. Использование этого метода лечения позволило добиться быстрого клинического выздоровления и восстановить нормальный иммунный ответ.

### Ключевые слова

*Herpes simplex virus*, герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема, цитокины, лечение, валацикловир, противогерпетический иммуноглобулин, плазмаферез.

Вирус герпеса может не выступать основным этиологическим фактором, а являться лишь пусковым звеном в развитии патологического процесса [4, 5]. К данной группе заболеваний сегодня можно отнести герпес-ассоциированную многоформную экссудативную эритему (ГАМЭЭ) и синдром Стивенса—Джон-

сона как ее тяжелое проявление [1, 9]. ГАМЭЭ представляет собой смешанную реакцию гиперчувствительности с иммунокомплексным компонентом и высоким уровнем суммарных Ig, что сочетается со снижением количества НК-клеток и резким повышением интерферона-гамма и трансформирующего фактора роста-бета, а

также интерлейкинов (ИЛ), в частности ИЛ-4 и ИЛ-6 [7].

В настоящее время не существует методов лечения, позволяющих элиминировать герпес-вирусы из организма человека, не разработаны механизмы нейтрализации герпес-ассоциированных аутоиммунных процессов. В связи с этим лечебные мероприятия при ГАМЭЭ направлены на подавление репродукции вируса, формирование адекватного иммунного ответа, блокирование реактивации герпесвирусов и ассоциированных с ним аутоиммунных реакций. Основными задачами терапии герпетической инфекции и герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы являются: снижение активности клинических симптомов инфекционного аллергического процесса, сокращение сроков эпителизации очагов поражения, уменьшение частоты и тяжести рецидивов, блокирование ранних и отдаленных аутоиммунных реакций, предупреждение передачи инфекции, снижение частоты и тяжести осложнений ГАМЭЭ.

Цель работы — разработка метода лечения герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы и оценка его эффективности в сравнительном контролируемом исследовании на основании количественных клинических и лабораторных критериев.

**Материалы и методы**

Под наблюдением находились 122 человека, из которых 40 являлись практически здоровыми и составили контрольную группу. Для оценки эффективности разных алгоритмов лечения было отобрано 82 пациента с ГАМЭЭ (38 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст  $(43,4 \pm 11,5)$  года). Из 82 пациентов группы наблюдения основную группу составили 42 человека, группу сравнения — 40. В основной группе было 20 мужчин и 22 женщины, в группе сравнения — 18 мужчин и 22 женщины. У 16 пациентов основной группы многоморфная экссудативная эритема носила особо тяжелое течение со склонностью к распространению и частым рецидивам (МЭЭ, ЧРФ). У всех пациентов основной и группы сравнения в анамнезе установлены рецидивирующие формы герпеса. Диагноз инфекции, вызванной вирусом простого герпеса

(ВПГ), подтверждался на основании выявления антигенов и антител (ВПГ-1 и ВПГ-2) в иммуноферментном анализе (ИФА), в тест-системе «Герпескритин» («Ниармедик плюс», Россия), а также с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) (*in house*) [8]. Эффективность комплексной терапии оценивали с помощью клинического индекса терапевтической тактики (КИТТ) и клинико-иммунологического индекса этиопатогенетической терапии (КИИЭПТ) герпетической инфекции (ГИ) [2, 6].

$$\text{КИТТ ГГ} = \frac{(a - 1)(3a + 2d + e + 2b - 9,14)}{3,66a - 3,62}$$

*a* — частота рецидивов;

*b* — склонность к повышению частоты рецидивов;

*d* — длительность течения рецидивов;

*e* — продолжительность самого заболевания.

Показатели оценивали в баллах по следующим параметрам:

- частоту рецидивов — 1—2 раза в год оценивали в 2 балла, 3—4 раза — в 3 балла, более 6 раз — в 4 балла;
- склонность к увеличению количества рецидивов оценивали в 2 балла, а отсутствие ее — в 1 балл;
- длительность заболевания до 5 лет оценивали в 1 балл, а более 5 лет — в 2 балла;
- длительность рецидива ГГ и МЭЭ до 14 дней оценивали в 1 балл, а более 14 дней — в 2 балла.

$$\text{КИИЭПТ ГГ} = \frac{(\text{ККИТ ГГ} + \sqrt{2c + 2d})(1 - k) + 1}{2}$$

*c* — значение ИЛ-4;

*d* — значение ИЛ-8;

*k* — значение соотношения функциональной активности CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Величины *c*, *d*, *k* оценивали в баллах и выбирали по шкале, представленной в табл. 1

Содержание в сыворотке крови фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-4 (ИЛ-4) определяли с помощью тест-систем «РгоСоп», выпускаемых ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Статистическую обработку проводили с применением пакета

Таблица 1. Шкала соответствия уровней продукции ИЛ-4, ИЛ-8 (нг/л) и индекса соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и их оценки в баллах

	ИЛ-4					ИЛ-8					Индекс соотношения CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		
	<< 1	< 1	= 1	> 1	> 2	<< 1	< 1	= 1	> 1	<< 1	< 1	= 1	
Значение шкалы	-2	-1	0	1	2	-2	-1	0	1	-2	-1	0	

Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA). Для сравнения количественных признаков применяли U-критерий Манна—Уитни и критерий Колмогорова—Смирнова. При сопоставлении частот (в %) использован метод Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Разработан алгоритм лечения больных с острыми и рецидивирующими формами ГАМЭЭ. Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов — основной (42) и сравнения (40). Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию, включающую детоксикационные, иммуностропные, антигистаминные средства. У 6 пациентов (7,3 %) при опасности генерализации процесса и развития синдрома Стивенса — Джонсона назначали преднизолон в дозе 30 мг/сут. Методика лечения включала валацикловир («Вальтрекс») из расчета 20 мг на кг массы тела, а также специфический противогерпетический иммуноглобулин, антигистаминные средства и мембранный плазмаферез.

Оценка терапии была проведена с учетом клинической эффективности (в днях регресса и баллах) и лабораторных данных, в основу которых были положены параметры иммунного и цитокинового статуса (коэффициент цитотоксичности, уровень ФНО- $\alpha$ , ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4). У пациентов основной группы при значениях КИИЭПТ ГАМЭЭ 1—6 назначали этиотропную терапию, иммунозаместительную терапию в сочетании с 2—3 процедурами плазмафереза; при значениях 8—9 — длительную этиотропную, иммуномодулирующую терапию в сочетании с 4—5 процедурами плазмафереза.

После проведенного анализа КИИЭПТ больные основной группы были распределены на две подгруппы:

- 1-А подгруппа состояла из 23 больных, которым назначали этиотропное лечение с использованием валоцикловира 1 г/сут (7—10 дней), иммунозаместительной серотерапии (иммуноглобулин противогерпетический — 5 инъекций через день) в сочетании с 2—3 процедурами плазмафереза;
- 2-А подгруппа состояла из 19 больных, которым назначали этиотропное лечение с использованием валоцикловира 1 г/сут (10—20 дней), специфического иммуноглобулина (5 подкожных инъекций через день) в сочетании с 4—5 процедурами плазмафереза.

Пациенты группы сравнения в зависимости от показателя КИИЭПТ также были распределены на две подгруппы:

- 1-Б подгруппа состояла из 24 больных, которым назначали стандартную терапию, включающую детоксикационные (энтеросорбенты, инфузионные препараты, иммуностропные, антигистаминные средства).
- 2-Б подгруппа состояла из 16 больных, которым назначали стандартную терапию, включающую детоксикационные и иммуностропные, антигистаминные средства, а также дополнительно преднизолон в дозе 30 мг/сут.

Все пациенты основной группы получали антигерпетические иммуноглобулины. Использован иммуноглобулин человека против вируса герпеса типа 1 и иммуноглобулин человека против вируса герпеса типа 2 «Биофарм» (Украина). Применяли двухэтапное введение — два курса по 5 инъекций (через день) с перерывом в 1 месяц. Все пациенты с первого дня иммуноглобулинотерапии и до ее окончания получали антигистаминные препараты (дезлоратадин по 5 мг/сут). Перед иммуноглобулинотерапией проводили специальные кожно-аллергические тесты. Абсолютных противопоказаний к серотерапии не выявлено ни у одного пациента. Мембранный плазмаферез проводился после детального клинико-лабораторного обследования с учетом показателей свертываемости крови, белковых фракций крови, лейкотоксического индекса, уровня циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности нейтрофилов. Количество проводимых процедур и уровень забора плазмы у каждого пациента носили индивидуальный характер и зависели от тяжести заболевания, распространенности процесса, реологических свойств крови, массы тела пациента, наличия сопутствующей патологии (в среднем от 2 до 5 процедур при однократном заборе плазме 400—700 мл).

Результаты наблюдений показали наибольшую эффективность плазмафереза при использовании плазмофильтров на основе плоских пористых мембран толщиной 10 мкм с порами размером 0,4—0,5 мкм. Наилучшие условия достигнуты при использовании портативного аппарата «Гемофеникс», выпускаемого компанией «Трекпор Технолоджи». Преимуществами этого метода являются возможность одноигольного подключения, автоматическое регулирование подачи антикоагулянта, микропроцессорное управление основными параметрами перфузии. В зависимости от показателей гематокрита, альбумина крови, массы тела пациента определяли необходимый объем забираемой плазмы, в среднем это 1/3—1/2 часть циркулирующей плазмы. Объем циркулирующей плазмы рассчитывали по показателям роста, массы тела и гематокрита больного. При отсутствии возможности прямого

Таблиця 2. Уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови у больных основной, сравнительной и контрольной групп

Показатель, нг/л	Основная группа до лечения (n = 42)	Основная группа после лечения (n = 42)	Группа сравнения до лечения (n = 40)	Группа сравнения после лечения (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)
ФНО- $\alpha$	74,9 $\pm$ 0,9*	33,4 $\pm$ 0,2*	69,9 $\pm$ 0,9*	46,3 $\pm$ 0,2#	18,3 $\pm$ 0,3*
ИЛ-1	188,6 $\pm$ 1,0*	108,6 $\pm$ 1,1#	197,6 $\pm$ 1,0	159,2 $\pm$ 0,6#	91,7 $\pm$ 1,4
ИЛ-4	43,2 $\pm$ 0,3*	49,6 $\pm$ 0,4#	53,3 $\pm$ 0,8*	37,9 $\pm$ 0,2#	34,6 $\pm$ 0,4*
ИЛ-6	62,3 $\pm$ 0,4*	55,1 $\pm$ 0,3*	51,7 $\pm$ 1,3	59,1 $\pm$ 0,2#	12,1 $\pm$ 0,2*
ИЛ-8	306,5 $\pm$ 2,8*	210,3 $\pm$ 0,7*	265 $\pm$ 0,4	228,9 $\pm$ 0,3	46,9 $\pm$ 0,4

Примечание. Различия между основной, сравнительной и контрольной группами достоверны: \* p < 0,05; # p < 0,01.

определения гематокрита прибегали к определению «условного гематокрит-коэффициента», умножив количество эритроцитов на 10 (например,  $4,1 \times 10 = 41$  %). Объем выделяемой во время плазмафереза плазмы не превышал 1 % массы тела больного, что в среднем составляло 600–900 мл. Количество рекомендуемых сеансов плазмафереза при тяжелых формах ГАМЭЭ и синдрома Стивенса — Джонсона достигало 5 процедур, при среднетяжелой ГАМЭЭ — 2–3. Перерыв между процедурами составлял 3–5 дней.

Критериями оценки эффективности терапии являлись сроки эпителизации эрозий в очагах поражения, продолжительность межрецидивного периода, стабилизация иммунологических показателей (повышение адгезивной способности фагоцитов, снижение лейкотоксического индекса, индекса напряженности, уменьшение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), стабилизация соотношения субпопуляции Т- и В-лимфоцитов), а также допустимая корреляция реологических свойств крови. Эффективность лечения также оценивали по срокам разрешения буллезных, эритематозных элементов, герпетических эрозий у пациентов первой и второй групп.

Эпителизация очагов поражения у 39 ((92,9  $\pm$  0,9) %) пациентов основной группы завершилась к 9–10-му дню лечения. В группе сравнения за этот период разрешение высыпаний наблюдалось только в 27 ((67,5  $\pm$  1,6) %) случаях. Это различие достоверно (p < 0,001). Также были изучены провоспалительные (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительный (ИЛ-4) цитокины. Динамика нарушений содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 ГАМЭЭ у пациентов основной, группы сравнения и контрольной представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, уровень цитокинов имел значимые различия у больных основной и группы сравнения, а также в группах соматически

здоровых лиц (контрольная группа). Уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов основной группы составил (74,9  $\pm$  0,9) нг/мл, что достоверно (p < 0,01) выше, чем у лиц контрольной группы ((18,3  $\pm$  0,3) нг/мл). Уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у соматически здоровых был достоверно (p < 0,01) ниже, чем у пациентов с ГАМЭЭ в основной и группе сравнения (18,3, 74,9 и 69,9 нг/мл соответственно). Такое существенное повышение уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у больных МЭЭ по сравнению с соматически здоровыми лицами объясняется тем, что провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  является одним из маркеров острой фазы воспаления. Снижение ФНО- $\alpha$  после лечения в основной группе до 33,4 нг/мл свидетельствует о хороших иммунорегуляторных эффектах гемосорбционной терапии. Еще одним важным регуляторным свойством этого белка является его способность влиять на процессы коагуляции крови и выработки ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Были проанализированы основные показатели свертываемости крови и ФНО- $\alpha$  в ходе проводимой терапии с использованием мембранного плазмафереза. Отмечено существенное повышение ФНО- $\alpha$  в острый период заболевания у пациентов как основной, так и сравнительной групп ((74,9  $\pm$  0,9) и (69,9  $\pm$  0,9) нг/мл соответственно), параллельно выявлено повышение фибрина плазмы до (3,94  $\pm$  0,02) и (3,51  $\pm$  0,02) г/л соответственно. Использование гемосорбционных методов лечения в основной группе способствовало не только уменьшению основного провоспалительного цитокина — ФНО- $\alpha$  — до (33,4  $\pm$  0,2) нг/мл, но и улучшению реологических свойств крови, что проявлялось снижением фибрина плазмы до (2,78  $\pm$  0,02) г/л (табл. 3).

Показатели ИЛ-4 у пациентов основной группы несколько возросли на фоне проводимого лечения (с (43,2  $\pm$  0,3) до (49,6  $\pm$  0,4) нг/мл), что

Таблиця 3. Динаміка реологічних показателів крові з урахуванням рівня ФНО- $\alpha$  до і через 1 місяць після лікування ГАМЭЭ

Показатель	Контрольна група (n = 40)	Основна група до лікування (n = 42)	Група порівняння до лікування (n = 40)	Основна група після лікування (n = 42)	Група порівняння після лікування (n = 40)
ФНО- $\alpha$ , нг/л	18,3 $\pm$ 0,3	74,9 $\pm$ 0,9	69,9 $\pm$ 0,9	33,4 $\pm$ 0,2	46,3 $\pm$ 0,2
Фибрин плазми, г/л	2,8 $\pm$ 0,02	3,94 $\pm$ 0,02	3,51 $\pm$ 0,02	2,78 $\pm$ 0,02	3,43 $\pm$ 0,02
Протромбінний індекс, %	89 $\pm$ 1,3	92,5 $\pm$ 1,5	91,4 $\pm$ 1,9	99,7 $\pm$ 1,4	92,1 $\pm$ 1,8
Активне час рекальцифікації, с	64 $\pm$ 0,8	65 $\pm$ 0,4	66 $\pm$ 0,8	67 $\pm$ 0,5	66 $\pm$ 0,6
Толерантність плазми к гепарину, с	10 $\pm$ 0,07	9 $\pm$ 0,09	9 $\pm$ 0,08	11 $\pm$ 0,1	9 $\pm$ 0,09

Примечание. Различия достоверны по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

указує на активацію противовоспалительних імунних реакцій на фоні гемосорбційної терапії. При цьому у пацієнтів групи порівняння показателі ІЛ-4 знизились в ході лікування з 55,3 до (38,9  $\pm$  0,2) нг/мл, що свідчить про порушення імунорегуляторної функції та активації іммуновоспалительних реакцій при ГАМЭЭ. Традиційні детоксикаційні та противовоспалительні методи лікування при цьому не приводять до очікуваного терапевтичного ефекту. Характерно, що у пацієнтів основної та порівняльної груп деякі показателі цитокінового профілю після лікування не відповідали показателям контрольної групи. Наприклад, рівень ІЛ-6 як маркера гострої фази імунного запалення зберігався високим в основній та групі порівняння через декілька тижнів після лікування. Нормалізація цитокінового профілю в більшості випадків затягувалася до 2–3 місяців.

Як відомо, ІЛ-6 грає центральну роль в неспецифічному противовірусному імунному відпові, поряд з ФНО- $\alpha$  та ІЛ-4 бере участь в процесах регуляції созрівання антителопродуцуючих кліток, бере участь в продукції іммуноглобулінів. Високий рівень ІЛ-6 у пацієнтів основної групи ((62,3  $\pm$  0,4) нг/мл) корелював з підвищенням вмісту В-лімфоцитів ((0,38  $\pm$  0,02) г/л) та концентрації ІgG ((12,31  $\pm$  1,2) г/л). Після лікування у пацієнтів основної групи відзначено незначительне зменшення ІЛ-6 з (62,3  $\pm$  0,4) до (55,1  $\pm$  0,3) нг/л (зменшення на 7,2 нг/л, 11,5 %). Однак в групі порівняння, незважаючи на проведення стандартних лікувальних заходів, показателі ІЛ-6 навіть декілька підвищились — з (51,7  $\pm$  1,3) до (59,1  $\pm$  0,2) нг/мл (підвищення на 7,7 нг/мл, 13,1 %). Все це говорить про зберігаються запалительні процеси у пацієнтів групи порівняння та

низької ефективності стандартних методів лікування ГАМЭЭ. Становиться очевидним, що для усунення наступних рецидивів захворювання та зменшення ризиків розвитку аутоімунних реакцій необхідно використовувати методи, усуваючі вірусіндуційовані імунні комплекси в периферическій крові та тканинах.

У пацієнтів з особливо важким перебігом ГАМЭЭ та схильністю до формування синдрому Стивенса—Джонсона рівень ІЛ-4 суттєво не відрізнявся від показателя контрольної групи (31,4 та (34,6  $\pm$  0,4) нг/л відповідно), що свідчить про девіації імунного відпові при даній клініческій формі МЭЭ. Відзначено також значительне підвищення провоспалительного цитокіну ІЛ-1. Так, до початку терапії у пацієнтів основної та порівняльної груп він підвищився до (188,6  $\pm$  1,0) та (197,6  $\pm$  1,0) нг/л відповідно. Необхідно відзначити, що рівень ІЛ-1 частіше збільшувався у пацієнтів з вираженими пірогенними реакціями. В гострий період захворювання у 9 хворих основної групи та 7 пацієнтів групи порівняння ІЛ-1 збільшився до 250 нг/л. Цей інтерлейкін синтезується багатьма клітками організму, але в більшій ступені активізованими макрофагами та кератиноцитами, що і пояснює його значительний ріст при іммуновоспалительних процесах з залученням епідермису. Важливо відзначити, що в основній групі зменшення рівня ІЛ-1 було більш вираженим, ніж в групі порівняння. Показателі ІЛ-1 у пацієнтів першої групи до лікування склали (188,6  $\pm$  1,0) нг/мл, після — (108,6  $\pm$  1,1) нг/мл, відзначено зменшення на 80 нг/мл (42,5 %), тоді як в групі порівняння ці показателі знизились з 197,6 до 159,2 нг/мл відповідно (зменшення на 38,6 нг/мл, 19,5 %).

Вивчена динаміка ІЛ-4 з урахуванням його здатності не тільки подавляти гостру фазу запале-



Таблиця 4. Соотношение ИЛ-4, ФНО-α с показателями гуморального и клеточного иммунитета

Показатель	Основная группа (n = 42)			Группа сравнения (n = 40)			Контрольная группа (n = 40)
	Дни заболевания			Дни заболевания			
	1–5	14–20	30–40	1–5	14–20	30–40	
ИЛ-4, нг/мл	43,2 ± 0,3	44,1 ± 0,3	49,6 ± 0,4	53,3 ± 0,8	41,9 ± 0,4	37,9 ± 0,2	34,6 ± 0,4
ФНО-α	74,9 ± 0,9	54,4 ± 0,3	33,4 ± 0,2	69,9 ± 0,9	60,7 ± 0,5	56,3 ± 0,2	18,3 ± 0,3
CD4 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,41 ± 0,03	0,44 ± 0,04	0,58 ± 0,04	0,43 ± 0,02	0,40 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,59 ± 0,03
CD22 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,28 ± 0,01	0,33 ± 0,03	0,43 ± 0,03	0,31 ± 0,02	0,34 ± 0,01	0,37 ± 0,02	0,36 ± 0,01
IgG, г/л	12,31 ± 1,2	14,9 ± 0,7	13,8 ± 1,2	13,2 ± 0,8	12,93 ± 0,5	14,1 ± 1,4	9,16 ± 0,9

ния, но и влиять на гемопоэтические свойства крови, хелперную активность, антителопродукцию, что актуально при использовании гемосорбционных методов лечения. Известно, что ИЛ-4 относится к группе гемопоэтинов и является регулятором роста и дифференциации В-лимфоцитов, а также процессов биосинтеза ими антител. Указанный интерлейкин стимулирует выработку IgE и IgG1, активацию Th2-лимфоцитов, накопление эозинофилов, экспрессию на В-лимфоцитах и тучных клетках низкоаффинного рецептора для IgE (CD23). ИЛ-4 подавляет процессы дифференцирования CD4<sup>+</sup> Th1-типа и продуцирования ими цитокинов [2, 10].

Для изучения противовоспалительной активности ИЛ-4 в основной и группе сравнения наблюдения провели анализ соотношения наиболее значимых иммунных показателей (до лечения, через 14 и 30 дней после проведенной терапии) (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что в острый период заболевания уровень ИЛ-4 выше значений нормы как в основной (43,2 нг/мл), так и в группе сравнения (53,3 нг/мл). В контрольной группе этот показатель составил 34,6 нг/мл. Ранняя фаза активации ИЛ-4, проявляющаяся повышением его на 26,8 и 37,4 % (первая и вторая группы соответственно), обусловлена усилением функции макрофагов, моноцитов и Т-хелперов в острый период герпес-ассоциированного процесса. Незначительное повышение уровня ИЛ-4 наблюдалось к 14–20-му дню заболевания у пациентов основной группы ((44,1 ± 0,3) нг/мл), тогда как в группе сравнения отмечено снижение этого показателя до (41,9 ± 0,4) нг/мл. Параллельно к 14–20-му дню заболевания повышались уровни CD4<sup>+</sup>(10<sup>9</sup>/л) и CD22<sup>+</sup>(10<sup>9</sup>/л) у пациентов основной группы с (0,41 ± 0,03) до (0,44 ± 0,04) нг/мл и с (0,28 ± 0,01) до (0,33 ± 0,03) нг/мл соответственно. В группе сравнения уровень CD4<sup>+</sup>(10<sup>9</sup>/л) за аналогичный период незначительно снизился с (0,43 ± 0,02) до

(0,40 ± 0,04) нг/мл, а CD22<sup>+</sup>(10<sup>9</sup>/л) — с (0,31 ± 0,02) до (0,34 ± 0,01) нг/мл. Уровень иммуноглобулина G в первые две недели заболевания у пациентов основной группы повысился с 12,3 до 14,9 г/л, что совпало с повышением ИЛ-4 до (44,1 ± 0,3) нг/мл за аналогичный период. В контрольной группе показатели IgG к 14-му дню заболевания, наоборот, несколько снизились — с (13,2 ± 0,8) до (12,93 ± 0,5) г/л, параллельно отмечено снижение уровня ИЛ-4 с (55,3 ± 0,8) до 41,9 нг/мл. Таким образом, повышение уровня ИЛ-4 совпадает с периодом активации гуморального иммунитета и функции В-лимфоцитов. Однако функция ИЛ-4 опосредованно блокирует активность ФНО-α на ранних этапах заболевания не реализовывалась. Показатели фактора некроза опухоли-альфа оказались трехкратно повышенными в первые дни заболевания как в основной ((74,9 ± 0,9) нг/мл), так и в группе сравнения ((69,9 ± 0,9) нг/мл) по отношению к контрольной группе ((18,3 ± 0,3) нг/мл). Избыточная продукция ФНО-α вызывает гемодинамические расстройства, приводящие к снижению минутного объема крови, увеличению проницаемости капилляров, что важно учитывать при проведении мембранного плазмафереза.

Для оценки активности повреждения мембранно-клеточных структур при герпес-ассоциированных процессах был использован коэффициент цитотоксичности (КЦТ), который рассчитывали по формуле:

$$\text{КЦТ} = \frac{\text{ФНО-}\alpha \text{ (нг/мл)}}{[\text{ИЛ-4 (нг/мл)} \times \text{CD4}^+ \text{ (10}^9\text{/л)}]}$$

- КЦТ больше 3,0 — тяжелые цитопатические эффекты;
- КЦТ от 2,0 до 2,9 — среднетяжелые цитопатические эффекты;
- КЦТ от 1,0 до 1,9 — умеренные цитопатические эффекты;
- КЦТ меньше 1 — нормальное значение.

Применение этого показателя информативно при аутоиммунных реакциях, индуцированных герпесвирусами, когда внутриядерная репликация возбудителя в конечном итоге приводит к повреждению и гибели клеток. В данном случае можно прогнозировать активность, продолжительность и характер течения ГАМЭЭ. Например, снижение провоспалительного цитокина ИЛ-4 и Т-хелперов в острый период заболевания указывает на нарастание общетоксических и цитопатических эффектов в организме человека, а высокий уровень ФНО- $\alpha$  свидетельствует об усилении воспалительно-пролиферативных реакций [3]. Компенсаторное нарастание ФНО- $\alpha$  нередко обусловлено усилением внутриклеточной репликации герпесвирусов. Динамика описываемых показателей находится в обратной пропорциональной зависимости, что позволяет оценить колебание соотношений этих цитокинов (в сочетании с уровнем хелперной активности) как один из критериев общетоксической нагрузки на организм. Определение КЦТ при ГАМЭЭ позволяет установить тяжесть вирус-индуцированных (аутоиммунных) цитопатических эффектов и правильно выбрать тактику лечения на ранних стадиях заболевания (до периода активных клинических проявлений).

При расчетах было установлено, что нарастание КЦТ выше 3,0 указывало на выраженные цитопатические эффекты в организме больного и интенсивное повреждение мембранно-клеточных структур. В случае когда КЦТ находился в пределах 2–3, интенсивность цитопатических эффектов оценивали как среднетяжелую, при ЦКТ менее 2 — как легкую. В основной группе наблюдения на ранних этапах заболевания КЦТ составил:  $74,9 / (43,2 \times 0,41) = 4,3$ . В группе сравнения ЦКТ соответствовал:  $69,9 / (53,3 \times 0,43) = 3,1$ . Таким образом, и в первой, и во второй группах коэффициент цитотоксичности превышал норму (4,3 и 3,1 соответственно) и указывал на высокую активность воспалительных и цитопатических эффектов на ранних стадиях ГАМЭЭ. При этом в группе сравнения значение КЦТ было несколько ниже, чем в основной группе, что объяснялось более тяжелым течением ГАМЭЭ (16 пациентов с ЧРФ и склонностью к симптому Стивенса—Джонсона). Среди пациентов основной группы с особо тяжелым течением заболевания и склонностью к синдрому Стивенса—Джонсона (16 человек) среднее значение КЦТ достигло 5,1, в основном за счет значительного повышения ФНО- $\alpha$  (до 97 нг/мл). Повышение цитопатических эффектов в этой группе пациентов требовало более интенсивной гемосорбционной терапии, количество назначаемых процедур плазмафереза

достигало 5, а в некоторых случаях 7. Расчет КЦТ после начала лечения пациентов основной группы (к  $14 \pm 3$  дню заболевания) показал значительное его снижение:  $54,4 / (44,1 \times 0,44) = 2,8$ . Большинству пациентов основной группы за указанный период было проведено от 2 до 3 процедур плазмафереза, что, по-видимому, и способствовало двукратному снижению коэффициента цитотоксичности до 2,8. В группе сравнения, где не применялись гемосорбционные методы лечения, КЦТ сохранялся высоким:  $60,7 / (41,9 \times 0,40) = 3,6$ . В этой группе пациентов к 14-му дню заболевания значение ЦКТ (3,6) соответствовало среднетяжелому варианту цитотоксичности, что сочеталось с неблагоприятным клиническим течением ГАМЭЭ. Высокий уровень ФНО- $\alpha$  (до  $60,7 \pm 0,5$ ) нг/мл и усиление активности провоспалительных цитокинов в группе сравнения связаны с низкой эффективностью традиционных методов лечения. При расчете коэффициента цитотоксичности в основной группе наблюдения (к 30-му дню заболевания) отмечено снижение изучаемого показателя до значений нормы:  $33,4 / (49,6 \times 0,58) = 1,1$ . За этот период пациенты основной группы получали комплексную терапию специфическими иммуноглобулинами в сочетании с 3–5 процедурами мембранного плазмафереза, что позволило полностью устранить вирус-индуцированные цитопатические эффекты. Стабилизация КЦТ, уровнем ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, CD4<sup>+</sup> свидетельствует о значительном уменьшении рисков рецидивирования герпес-индуцированных аутоиммунных процессов. У пациентов группы сравнения показатели ЦКТ к 30-му дню заболевания снизились незначительно:  $56,3 / (37,9 \times 0,46) = 3,0$ . Несмотря на исчезновение клинических проявлений ГАМЭЭ, к 30-му дню заболевания у пациентов группы сравнения сохранялась высокая активность герпес-индуцированных иммуно-токсических реакций. Повышение коэффициента цитотоксичности (3,1 : 3,6 : 3,0) указывало на необходимость дальнейшей детоксикационной и иммунорегуляторной терапии у пациентов группы сравнения.

### Выводы

Увеличение показателей ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в острой фазе заболевания и снижение в фазу реконвалесценции указывает на положительный прогноз и уменьшение рисков последующих рецидивов ГАМЭЭ.

У пациентов с тяжелым течением ГАМЭЭ и склонностью к синдрому Стивенса—Джонсона уровень ИЛ-4 существенно не отличается от показателя контрольной группы, что означает су-

щественное нарушение иммунного ответа. Повышение уровня ИЛ-4 означает активацию гуморального иммунитета. Уровень иммуноглобулина G к 14-му дню заболевания повышается, что совпадает с повышением ИЛ-4 за аналогичный период.

Оценку активности повреждения мембранно-клеточных структур при герпес-ассоциированных аутоиммунных процессах информативно

проводить с использованием коэффициента цитотоксичности. Использование гемосорбционных методов лечения у пациентов основной группы позволило стабилизировать КЦТ к 20–30-му дню заболевания.

Разработан эффективный метод лечения ГАМЭЭ, включающий валацикловир, специфический противогерпетический иммуноглобулин и мембранный плазмаферез.

## Список литературы

1. Гусаренко Л.А. Случай синдрома Лайелла, резвившийся вслед за abortивной атакой эксудативной эритемы // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 1998.— № 3.— С. 63–67.
2. Дююн А.Д., Полион Н.Н., Полишко Т.Н. и др. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения герпесвирусной инфекции // Здоровье мужчины.— 2007.— № 1.— С. 150–154.
3. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Иммунные нарушения при половых инфекциях множественной этиологии (Herpes simplex-2, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis) // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38)— С. 117–122.
4. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция, клинические формы, патогенез, лечение: Руководство для врачей.— Харьков, Факт, 1998.— 80 с.
5. Нагорная Н.В. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема // Новости медицины и фармации.— К., 2007.— № 5 (209)— С. 13.
6. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты).— М.: МЕДпресс-информ, 2002.— 160 с.
7. Kats J., Livneh A., Shemer J., Danon Y. Herpes-simplex-virus-associated erythema multiforme — a clinical therapeutic dilemma // Pediatr. Dent.— 1999.— Vol. 21.— N 6.— P. 359–362.
8. Kimura H., Shibata M., Kuzushima Y. Detection and direct typing of herpes simplex virus by polymerase chain reaction // Med. Microbiol. Immunol.— 2006.— Vol. 179.— P. 177–184.
9. Kokuba H., Aurelian L., Burnett J.W. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced EM: IFN- $\gamma$  is expressed in HAEM lesions and FHO- $\alpha$  in drug-induced EM lesions // J. Invest. Dermatol.— 1999.— Vol. 113.— P. 808–815.
10. Paulus C., Krauss S., Nevels M. A human cytomegalovirus antagonist of type I IFN-dependent signal transducer and activator of transcription signaling // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2006.— Vol. 103.— P. 3840–3845.

Г.І. Мавров<sup>1,2</sup>, М.Е. Запольський<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

<sup>3</sup>Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер

## Комплексний метод лікування хворих на багатоформну ексудативну еритему, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, з урахуванням клінічних і лабораторних критеріїв

**Мета роботи** — розроблення методу лікування герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми та оцінка його ефективності в порівняльному контрольованому дослідженні на підставі клінічних та лабораторних критеріїв.

**Матеріали та методи.** Спостерігали 122 пацієнтів, з них 40 були практично здоровими і становили контрольну групу. Інших 82 хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему розподілили на основну групу (42) і групу порівняння (40). Діагноз інфекції вірусу простого герпесу підтверджено виявленням антигенів і анти-тіл у імуноферментному аналізі, а також ДНК вірусу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Оцінку ефективності терапії проведено з урахуванням клінічних та лабораторних даних (коефіцієнт цитотоксичності, рівень ФНП- $\alpha$ , ЦІК, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4).

**Результати та обговорення.** Методика лікування включала валацикловір (20 мг на кг маси тіла), а також протигерпетичний імуноглобулін, антигістамінні засоби і мембранный плазмаферез. Пацієнти групи порівняння отримували стандартну терапію (детоксикаційні, імунотропні, антигістамінні засоби). Частині пацієнтів призначали преднізолон у дозі 30 мг/добу. Епітелізація вогнищ ураження до 10-го дня лікування в основній групі спостерігалася у 39 ((92,9  $\pm$  0,9) %); у групі порівняння — у 27 ((67,5  $\pm$  1,6) %) (p < 0,001). Зростання ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 у гострій фазі захворювання і зниження у фазу реконвалесценції вказувало на позитивний прогноз і зменшення ризику рецидивів. У пацієнтів з тяжким перебігом герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми рівень ІЛ-4 не відрізнявся від показників контрольної групи, що означало істотне порушення імунної відповіді.

**Висновки.** Розроблено ефективний метод лікування герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми, що включає валацикловір, протигерпетичний імуноглобулін і мембранный плазмаферез. Використання даного методу лікування дало змогу досягти швидкого клінічного одужання і відновити нормальну імунну відповідь.

**Ключові слова:** *Herpes simplex virus*, герпес-асоційована багатоформна еритема, цитокіни, лікування, валацикловір, протигерпетичний імуноглобулін, плазмаферез.



G.I. Mavrov<sup>1,2</sup>, M.E. Zapolskyi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute for Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine

<sup>3</sup>Odessa Regional City Dermatovenerologic Dispensary

## Comprehensive treatment of patients with multiform exudative erythema associated with herpesvirus infection in light of clinical and laboratory criteria

**Objective** — to develop a method of treatment of herpes associated multiform exudative erythema and evaluation of its effectiveness in a comparative controlled study based on clinical and laboratory criteria.

**Materials and methods.** We studied 122 people; 40 of them were apparently healthy and served as a control group. The remaining 82 patients with herpes associated multiform exudative erythema were divided into the main group (42) and the comparison group (40). Diagnosis of HSV infection was confirmed by identification of antigens and antibodies (HSV-1 and HSV-2) in IFA as well as herpes DNA in PCR. Evaluation of therapy was performed with considerations of clinical and laboratory data (coefficient of cytotoxicity, level of TNF- $\alpha$ , Circulating Immune Complexes, IL-6, IL-8, and IL-4).

**Results and discussion.** Methods of treatment included valacyclovir (20 mg per 1 kg of body weight), antiherpetic immunoglobulin, antihistamines, and membrane plasmapheresis. Patients of comparison group received standard therapy (detoxification, immune and antihistamine preparations). Some patients received prednisolone 30 mg / day. Epithelialization of lesions to the 10th day of treatment in the main group was observed in 39 (92.9  $\pm$  0.9 %); in the comparative group — in 27 ((67.5  $\pm$  1.6) %) patients ( $p < 0.001$ ). The increase in TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 levels in the acute phase of the disease and their decrease in the phase of recovery indicated to a positive prognosis and reduction of the risk of relapse. In patients with severe herpes associated multiform exudative erythema, levels of IL-4 did not differ from those in the control group, which meant severe impairment of the immune response.

**Conclusions.** An effective method of treatment of herpes associated multiform exudative erythema including valacyclovir, antiherpetic immunoglobulin and membrane plasmapheresis was developed. The use of this treatment led to rapid clinical cure and restoration of the normal immune response.

**Key words:** *Herpes simplex virus*, herpes associated multiform exudative erythema, cytokines, treatment, valacyclovir, antiherpetic immunoglobulin, plasmapheresis.

---

### Дані про авторів:

**Мавров Геннадій Іванович**, д. мед. н., проф. ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», зав. кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9. Тел. (057) 706-32-00. E-mail: uniidiv@gmail.com

**Запільський Максим Едуардович**, к. мед. н., зав. шкірного відділення Одеського обласного шкірно-венерологічного диспансеру