

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ГЕРПЕС-АССОЦИИРОВАННОЙ МНОГОМОРФНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ

М.Э.Запольский

Одесский областной кожно-венерологический диспансер

Резюме. *Рассмотрен вопрос об этиологической роли вируса герпеса в развитии многоморфной экссудативной эритемы. Представлен комплексный метод лечения герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы.*

Ключевые слова: *герпетическая инфекция, герпес-ассоциированные и герпес-индуцированные заболевания*

ВСТУПЛЕНИЕ

Герпес-ассоциированные и герпес-индуцированные заболевания характеризуются полиморфностью клинических проявлений и иммунологических нарушений. При этом большинство патологических эффектов связано с накоплением в организме вирусных экзо- и эндотоксинов, продуктов воспаления и тканевой деструкции. После устранения основных клинических симптомов заболевания в периферической крови и тканях остаются токсические вещества, циркулирующие иммунные комплексы, затрудняющие реабилитацию больных, увеличивающие частоту и тяжесть рецидивов [1,3,14].

При лечении многоморфной экссудативной эритемы, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией традиционно используют ацикловирсодержащие препараты, антигистаминные средства, преднизолон, общую дезинтоксикационную терапию. Однако эффективность такой терапии не всегда дает положительный эффект, рецидивы наблюдаются у 50-60% больных. Кроме того, введение любых дополнительных медикаментозных средств, при подобных состояниях, нередко вызывает нежелательные побочные

эффекты в виде анафилактических, аутоиммунных реакций, снижения остроты зрения, септицемии и др. [2,4,7,8].

Цель исследования: изучить эффективность комплексного метода лечения герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы, включающего ацикловирсодержащие препараты, специфические противогерпетические иммуноглобулины, антигистаминные средства, мембранный плазмаферез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 122 пациента, из которых 40 являлись практически здоровыми и составили контрольную группу, а 82 страдали многоморфной экссудативной эритемой, рецидивирующим течением герпетической инфекции. Из 82 пациентов основную группу составили 42 больных, группу сравнения - 40 больных.

Предлагаемая нами методика лечения пациентов, страдающих многоморфной экссудативной эритемой, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, включала ацикловирсодержащие препараты, специфиче-

ские противогерпетические иммуноглобулины, антигистаминные средства, мембранный плазмаферез.

До и после лечения в основной группе и группе сравнения проводили исследование общеклинического анализа крови, биохимических показателей крови, иммунограмм. Основными критериями эффективности проводимой терапии являлись сроки эпителизации эрозий в очагах поражения, продолжительность межрецидивного периода, стабилизация гематологических и иммунологических показателей (повышение адгезивной способности фагоцитов, снижение лейкотоксического индекса, индекса напряженности, уменьшение циркулирующих иммунных комплексов, стабилизация соотношения субпопуляции Т и В-лимфоцитов). Лейкотоксический индекс (ЛТИ) рассчитывали по соотношению абсолютно количества лейкоцитов и Т-лимфоцитов (норма от 0-10). Индекс напряженности (ИН) (Е-РОЛ%/Е-РОН) определяли по соотношению относительного количества Т-лимфоцитов к относительному количеству розеткообразующих нейтрофилов (норма 1,5-4). Циркулирующие иммунные комплексы измеряли в диапазоне тяжелых молекул с длиной волны 400 нм и выражали в условных единицах (у.е.).

Все пациенты основной группы получали ацикловирсодержащий препарат внутрь из расчета 5 мг на кг массы тела. Продолжительность лечения в среднем составляла 10 дней. В случае часторецидивирующих форм герпеса (при частоте рецидивов более 6 раз в год) в период активации назначали супрессивную терапию с применением валацикловира на протяжении 30 – 90 дней в дозе 500-1000 мг в сутки.

Параллельно с валацикловирсодержащими препаратами все пациенты основной группы получали антигерпетические иммуноглобулины (1 или 2 типы). Научное обоснование серотерапии вирусных инфекций основывается на теории нейтрализации вирусов специфическими антителами с последующей их элиминацией.

Кроме непосредственного взаимодействия с вирусными частицами, важным лечебным эффектом специфических иммуноглобулинов является их иммуномодулирующий эффект. Известно, что иммуноглобулин G способен ингибировать пролиферацию В-лимфоцитов и дифференциацию трансформированных В-лимфоцитов, не влияя при этом на зрелые В-лимфоциты, продуцирующие антитела. Под влиянием IgG происходит активация клеток-киллеров и продукция тромбоцитов в костном мозге, усиливается фагоцитарная активность лейкоцитов, активируется система комплемента и реакция антителозависимой цитотоксичности [5, 11,13].

В нашей клинике мы использовали иммуноглобулин человека против вируса герпеса 1 типа (Украина) «Биофарм» и иммуноглобулин человека против вируса герпеса 2 типа (Украина) «Биофарм». Применяли двухэтапное введение специфических иммуноглобулинов - два курса по 5 инъекций (через день) с перерывом в 1 месяц.

Все препараты, используемые для иммуноглобулинотерапии, содержат белковые структуры и балластные вещества, которые могут приводить к развитию аллергических реакций. Введение препаратов пациентам основной группы проводилось в ОКВД специально обученным медперсоналом с соблюдением противошоковых мер.

Мембранный плазмаферез проводился пациентам основной группы после детального клинико-лабораторного обследования с учетом показателей свертываемости крови, белковых фракций крови, лейко-токсического индекса, уровня циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности нейтрофилов. Количество проводимых процедур и уровень забора плазмы у каждого пациента носили индивидуальный характер и зависел от тяжести заболевания, распространенности процесса, реологических свойств крови, массы тела, наличия сопутствующей патологии и др. (в среднем от 2 до 5 процедур при однократном заборе плазме 400-700 мл.) [6,9,10].

До начала процедуры плазмафереза, а затем на 2-е, 14-е, 30-е сутки всем пациентам проводились общеклинические исследования, включающие общий анализ крови, печеночные пробы, коагулограмму, иммунограмму, общий анализ мочи.

Непосредственно перед процедурой измерялось артериальное давление, его колебание выше и ниже пределов нормы (110-140/60-85 мм. рт. столба) являлось противопоказанием для проведения мембранного плазмафереза. Пациенты, страдающие гипертонической болезнью, включались в исследование после стабилизации артериального давления, консультирования у терапевта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ сопутствующей патологии, проводимый при помощи специально разработанных «опросников», позволил выявить среди пациентов основной группы заболевания сердечно-сосудистой системы в 4х случаях (9,5%) (1- ишемическая болезнь сердца в стадии компенсации, у 3- гипертоническая болезнь, стадия ремиссии), сахарный диабет 2-го типа у одного (2,4%) пациента. Два пациента (4,8%) основной группы принимали поддерживающие дозы аспирина, при этом реологических нарушений крови, влияющих на процедуру плазмафереза, не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Наличие соматической патологии (данные анамнеза) среди пациентов группы сравнения и основной группы

Данные анамнеза	Группа сравнения Ко-во больных (%)	Основная группа Ко-во больных (%)
Проводимые процедуры плазмафереза ранее	1 (2,5%)	2 (4,8%)
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, перенесенные инфаркты миокарда, инсульты гипертоническая болезнь и др.)	5 (12,5%)	4 (9,6%)
Частые кровотечения (носовые, геморроидальные, обильные посттравматические, обильные месячные и др.)	-	-
Наличие сахарного диабета и его осложнений	2 (5%)	1(2,4%)
Наличие хронических инфекционных заболеваний	-	-
Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (аспирин, кардиомагил, гепарин и др.)	3(7,5%)	2(4,8%)

Анализ иммунологических показателей свидетельствовал об иммунной дисфункции у пациентов первой и второй групп (табл. 2). До начала лечения в обеих группах отмечено снижение адгезивной

способности фагоцитов, умеренное повышение индекса напряженности ($3,72 \pm 0,4$ и $3,43 \pm 0,3$ соответственно) и лейкотоксического индекса ($7,1 \pm 0,2$ и $7,05 \pm 0,3$). Выявлено увеличение циркулирующих иммунных

комплексов до лечения у пациентов первой группы ($10,4 \pm 0,3$ у.е.) и умеренное повышение данного показателя у пациентов второй группы ($9,9 \pm 0,2$ у.е.). Наблюдалась сниженная адгезивная способность фагоцитов среди пациентов первой и второй групп ($0,96 \pm 0,02$ и $0,97 \pm 0,02$ соответственно) по сравнению с пациентами контрольной группы.

Анализ показателей содержания в периферической крови CD3+ и CD8+ клеток свидетельствовал об отсутствии существенной корреляции в первой, второй и контрольной группах. Однако, абсолютное содержание Т-хелперов (CD4+) до лечения было умеренно снижено, как в первой ($738 \pm 143,7$ к/мкл), так и второй ($765 \pm 133,2$ к/мкл) группах по отношению к группе контроля ($869 \pm 122,2$ к/мкл).

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей до и после комплексного лечения герпес-ассоциированной многоморфной эксудативной эритемы

Показатели	Контрольная группа	1 группа до лечения	2 группа до лечения	1 группа после лечения	2 группа после лечения
АСФ (10^9 /л)	$1,07 \pm 0,02$	$0,96 \pm 0,02$	$0,97 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,02$	$0,96 \pm 0,02$
CD3+ (к/мкл)	$1378 \pm 112,3$	$1319 \pm 114,9$	$1302 \pm 132,4$	$1349 \pm 144,7$	$1311 \pm 132,1$
CD4+ (к/мкл)	$869 \pm 122,2$	$738 \pm 143,7$	$765 \pm 133,2$	$852 \pm 122,7$	$811 \pm 107,8$
CD8+(к/мкл)	$523 \pm 112,4$	$543 \pm 137,7$	$558 \pm 123,8$	$520 \pm 154,9$	$547 \pm 145,7$
IgG, (г/л)	$9,56 \pm 1,1$	$7,81 \pm 1,2$	$8,1 \pm 0,8$	$9,31,7 \pm 1,1$	$8,2 \pm 1,3$
IgM, (г/л)	$1,87 \pm 0,6$	$1,34 \pm 0,4$	$1,31 \pm 0,3$	$1,36 \pm 0,9$	$1,34 \pm 0,3$
ЛТИ	$6,5 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,2$	$7,05 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,3$
ИН	$2,71 \pm 0,2$	$3,72 \pm 0,4$	$3,53 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,2$	$3,43 \pm 0,2$
ЦИК, (у.е.)	$7,8 \pm 0,3$	$10,4, \pm 0,3$	$9,9 \pm 0,2$	$9,1 \pm 0,2$	$9,8 \pm 0,3$

Примечание: различия достоверны по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$)

После лечения отмечено улучшение иммунных показателей крови у больных первой и второй групп. Повышение адгезивной способности фагоцитов (АСФ) до $1,01 \pm 0,02$ (10^9 /л), т. е. максимальное приближение АСФ к показателям нормы (контрольной группы). Абсолютное содержание Т-хелперов (CD4+) у пациентов первой группы повысилось до $852 \pm 122,7$ к/мкл (контрольная группа $869 \pm 122,2$ к/мкл), отмечено снижение ЛТИ ($6,9 \pm 0,3$). При этом у пациентов группы сравнения ЛТИ сохранялся высоким и после лечения $7,0 \pm 0,3$. Использование комплексной терапии у пациентов пер-

вой группы способствовало нормализации индекса напряженности ИН ($2,9 \pm 0,2$), в то время как у пациентов второй группы, этот показатель после лечения изменился незначительно ИН ($3,43 \pm 0,2$).

Эпителизация очагов поражения у 92,5% пациентов основной группы завершалась к 9-10 дню лечения (табл. 3). У пациентов 2 группы за этот период заживление эрозий наблюдалось в 71,4% случаев. Разрешение высыпаний на слизистых оболочках ротовой полости и гениталий происходило с образованием серозных корочек по типу краевой периферической эпителизации (от края к центру).

Сроки эпителизации очагов поражения при использовании комплексной терапии герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы

Сроки эпителизации	5-6 день	7-8 день	9-10 день	11-12 день	13-14 день
Основная группа (40 больных)	8 (20%)	17 (42,5%)	12 (30%)	3 (7,5%)	
Группа сравнения (42 больных)	5 (11,9%)	12 (28,6%)	13 (30,9%)	9 (21,4%)	3 (7,1%)

Необходимо также отметить, что у лиц получавших комплексную терапию уменьшалась частота осложнений связанных с присоединением пиококковой инфекции, регионарной лимфаденопатии, посттравматической гиперпигментации.

ВЫВОДЫ

1. Предлагаемая методика является высокоэффективной при лечении устойчивых

форм герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы.

2. Применение экстракарпоральных методов лечения герпес-ассоциированных заболеваний позволяет нормализовать иммунные показатели и снизить риск развития аутоиммунной патологии.

3. Дальнейшая разработка и клиническое внедрение оптимальных режимов гемосорбционных методов позволит повысить эффективность терапии аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с вирусом герпеса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Неотложная дерматология. – М.: Триада-фарм, 2001. – С.66-69.
2. Айзятупов Р.Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек: Иллюстративное руководство. – Киев, 2003. – С.98-107.
3. Андрейчин М.А. Комбінована терапія оперізуючого лишая / Андрейчин М.А., Чопяк В.В., Господарський І.Я. // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С.370.
4. Гарбузов Д.А. Влияние комплексной терапии на показатели иммунного статуса у женщин, больных сочетанной герпес-вирусной и кандидозной инфекцией / Гарбузов Д.А., Федотов В.П. // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии.. – 2005. – №4(19). – С.73-75.
5. Дубосарская З.М. Герпетическая инфекция у женщин: сложности в решении проблемы / Дубосарская З.М., Дубосарская Ю.А. // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2007. – №5(8). – С.-38-39.
6. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – СПб: Эскулап, 2002. – 272с.
7. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей / Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. – СПб: СпецЛит, 2006. – С.63-75.
8. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция, клинические формы, патогенез, лечение: Руководство для врачей. – Харьков, 1998

9. Новикова О.Н. Эффективные методы в терапии послеродовых и послеоперационных осложнений / Новикова О.Н., Орлова А.Б., Ушакова Г.А. и др. // Анестез. Реаниматол. – 2000. – №3. – С.52-54.

10. Осипова Л.С. Особенности течения постгерпетических осложнений и их лечение на современном этапе / Осипова Л.С., Матюха М.Т. // Новости медицины и фармации. – 2007. – №15(221). – С.13-14.

11. Ющук Н.Д. Поражение нервной системы при герпетических инфекциях. – М.: Профиль, 2005. – С.14-20.

12. Lawrence Corey. What constitutes successful therapeutic strategies for genital herpes? // In: Optimizing the management of genital herpes. – UK: British Library, 2000. – P.5.

13. Jacobson M.A. Results of a cytomegalovirus (CMV) – specific CD8+/interferon-gamma+ cytokine flow cytometry assay correlate with clinical evidence of protective immunity in patients with AIDS with CMV retinitis / Jacobson M.A., Maescer H.T., Orr P.L., Damico R. // J Infect Dis. – 2004. – №4. – P.27-32.

14. Chaudhuri A. Diagnosis and treatment of viral encephalitis / Chaudhuri A., Kennedy P. // Postgrad. Med. J. – 2002. – vol.78. – P.575-583.

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕС-АСОЦІЙОВАНОЇ МНОГОМОРФНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ

М.Е.Запольский

Резюме. Запропоновано методику лікування багатоморфної ексудативної еритеми, асоційованої з герпесвірусною інфекцією, що включає ацикловір, специфічні протигерпетичні імуноглобуліни, антигістамінні засоби і мембранний плазмаферез. Дана методика показала високу ефективність при лікуванні стійких, часторецидивуючих формах герпес-асоційованої багатоморфної ексудативної еритеми.

Ключові слова: герпетична інфекція, герпес-асоційовані та герпес-індуковані захворювання.

PECULIARITIES OF THERAPY OF HERPES- ASSOCIATED MULTIFORM EXUDATIVE ERYTHEMA

M. Ye. Zapolskyi

Resume. A method of multiform exudative erythema treatment, associated with a herpesvirus infection including medicines containing acyclovir, specific anti-herpes immunoglobulins, antihistaminics, and membranous plasmapheresis, was offered. This method showed high performance at treatment of stable refractory forms of herpes-associated multiform exudative erythema.

Key words: herpes infection, herpes zoster-associated and disease-induced.