

Державна установа
“Інститут дерматології та венерології НАМН України”

Запольський Максим Едуардович

УДК 616. 5-022:616. 523-036. 22:595. 421

**ЗАХВОРЮВАННЯ ШКІРИ, АСОЦІЙОВАНІ З ВІРУСАМИ ПРОСТОГО
ГЕРПЕСУ 1-ГО ТА 2-ГО ТИПІВ (КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ОСОБЛИВОСТІ
ПАТОГЕНЕЗУ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА)**

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Харків – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі „Інститут дерматології та венерології НАМН України”.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор

Мавров Геннадій Іванович,

ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМН України”, завідувач відділу вивчення впливу епідемії ВІЛ на проблему інфекцій, що передаються статевим шляхом

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Солошенко Ельвіра Миколаївна,

ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМН України”, завідувач лабораторією алергології

доктор медичних наук, професор

Дюдюн Анатолій Дмитрович,

ДЗ „Дніпропетровська медична академія МОЗ України”, завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб

доктор медичних наук, професор

Айзятулов Рушан Фатіхович,

Донецький національний медичний університет імені М. Горького, завідувач кафедри дерматовенерології.

Захист відбудеться “_____” _____ 2014 року об 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.603.01 при ДУ “Інститут дерматології та венерології НАМН України” за адресою: 61057, Харків, вул. Чернишевська, 7/9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ “Інститут дерматології та венерології НАМН України” (61057, Харків, вул. Чернишевська, 7/9).

Автореферат розісланий “_____” _____ 2014 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
к. мед. н.

Ю.В. Щербакова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Герпесвірусні інфекції (ГВІ) становлять 1,7 % від усіх захворювань, що реєструються у світі. При цьому 1/3 населення планети інфіковані вірусами простого герпесу (ВПГ), а понад половини з них за рік переносять декілька атак інфекції (Мальцев Д. В., 2008; Осипова Л. С., 2008). Значення герпесвірусних дерматозів, як актуальної медико-соціальної проблеми, з кожним роком зростає у зв'язку з подальшим поширенням латентних форм, частими рецидивами захворювання, наростанням частоти ускладнень. Ці ускладнення можуть призвести до тяжкої патології (герпетична екзема Капоші (ГЕК), багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ), синдром постгерпетичної невралгії, менінгоенцефаліти, офтальмогерпес, синдром хронічної втоми, герпесвірусне ураження внутрішніх органів) (Боровиков В. М. *и соавт.*, 2009; Ющук Н. Д. *и соавт.*, 2005; Степаненко В. І., Маркевич К. Г., 2007; Степаненко В. І., Коновалова Т. С., 2008 *и др.*). За даними ВООЗ, захворювання, що спричинені герпесвірусами, посідають друге місце (15,8 %) після грипу (35,8 %), як причина смерті від вірусних інфекцій. Дотепер фактори, що полягають в основі патології шкіри при ГВІ залишаються невідомими. Застосування сучасних хіміотерапевтичних засобів і фізіотерапевтичних процедур при герпесвірусних ураженнях шкіри і слизових оболонок не завжди забезпечує перехід захворювання у стадію стійкої ремісії (Калюжна Л. Д. *и соавт.*, 2012; Прилуцкий А. С., Шляхова Н. А., 2007; Панченко Л. А. *и соавт.*, 2008 *и др.*). Усе вищевикладене свідчить про актуальність розглянутої проблеми і про необхідність подальшого вивчення патологічних станів шкіри, зумовлених прямою й опосередкованою дією ВПГ 1-го і 2-го типів. Актуальним є пошук нових методів лікування герпетичної інфекції в дерматології, а також захворювань шкіри, що асоційовані з герпесвірусами, при яких вірусна інфекція є пусковим чинником у розвитку патологічного процесу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМН України” *„Дослідити медико-соціальні особливості та гендерні соматопсихічні порушення у хворих на найпоширеніші венеричні інфекції, розробити комплекс організаційно-профілактичних заходів”* (№ держреєстрації 0109U002512) і *„Вивчити особливості етіології, патогенезу патологічних станів при змішаній уrogenітальній інфекції та розробити методи їх діагностики та лікування”* (№ держреєстрації 0109U002514). Дисертантом вивчено епідеміологічні, морфологічні та клінічні особливості герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми (ГАБЕЕ), синдрому Стівенса-Джонсона (ССД), ГЕК, запропоновано і клінічно впроваджено комплексний метод лікування герпес-індукованої автоімунної патології шкіри.

Мета і задачі дослідження.

Мета роботи – підвищити ефективність діагностики, лікування, профілактики дерматозів, що асоційовані з вірусами простого герпесу (багатоформна ексудативна еритема, герпетична екзема Капоші), на підставі

нових даних про їх епідеміологію, клініку, морфогенез та імунопатогенез.

Задачі дослідження:

1. Провести метааналіз наукових публікацій, статистичних звітів і медичних баз даних для виявлення невирішених наукових і практичних питань проблеми діагностики, лікування і профілактики дерматозів, асоційованих з *Herpes simplex virus I i II*.

2. Вивчити епідеміологічні чинники герпетичної інфекції та герпес-асоційованих дерматозів (БЕЕ, ГЕК), з'ясувати закономірності їх поширення.

3. Вивчити особливості клінічних проявів при генітальному, екстрагенітальному герпесі та герпес-асоційованих захворюваннях (ГАЗ) – ГАБЕЕ, ГЕК.

4. Виявити маркери герпесвірусів: ДНК в осередках ураження, рівні специфічних протигерпетичних антитіл у сироватці крові при ГАЗ.

5. Провести порівняльне гістологічне й електронно-мікроскопічне дослідження герпес-асоційованої та ідіопатичної багатформної ексудативної еритеми (ІБЕЕ).

6. Проаналізувати ряд клініко-імунологічних показників, вміст цитокінів (фактор некрозу пухлини – α (ФНП- α), інтерлейкін-1 α , -4, -6, -8, інтерферон- γ) при ГАЗ, виявити граничні значення імунних порушень при активації БЕЕ, пов'язаної з ВПГ.

7. Розробити ефективний етапний метод комбінованого лікування хворих на ГАЗ, що включає плазмаферез, аномальні нуклеотиди, імуноглобулінотерапію, поліспрямовану ентеросорбцію в рамках нового лікувально-діагностичного алгоритму.

8. У процесі лікування вивчити стан і динаміку змін клітинного і гуморального імунітету, цитокінового профілю, реологічних і біохімічних показників крові, морфологічних особливостей ГАБЕЕ.

9. Розробити і впровадити алгоритм раннього виявлення ГАЗ у рамках програми профілактики герпетичної інфекції для запобігання її медичних і соціальних наслідків.

Об'єкт дослідження: генітальний, екстрагенітальний герпес, герпес-асоційована багатформна ексудативна еритема.

Предмет дослідження: сучасні особливості епідеміології, патогенезу і терапії генітального і екстрагенітального герпесу, а також герпес-асоційованої багатформної ексудативної еритеми.

Методи дослідження: клінічні; методи епідеміологічного аналізу; імунофлуоресцентні та імуноферментні методи виявлення антигенів і антитіл; молекулярно-генетичні; біохімічні; імунологічні; гістологічні, гістохімічні та цитологічні методи; електронно-мікроскопічне дослідження; методи біометричної та медичної статистики.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано нові дані про епідеміологію герпетичної інфекції та ГАЗ. Вперше встановлено пряму клініко-епідемічну і етіологічну залежність між герпетичною інфекцією і імунозалежними захворюваннями шкіри - збільшення частоти лабіального і генітального герпесу збігається з ростом БЕЕ і ГЕК. В 73,2 % БЕЕ розвилось на

тлі герпетичної інфекції. Установлено, що ВПГ є причиною розвитку БЕЕ, що підтверджується виявленням ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (81,7 %) і морфологічних структур герпесвірусів (за допомогою гістології та електронної мікроскопії) безпосередньо в осередках ураження. IgG антитіла до ВПГ-1 і/або -2 було виявлено у 84,1 %, IgM антитіла – у 70,7 % хворих на ГАБЕЕ. Виявлено особливості клінічних проявів ГВІ та ГАБЕЕ. Атипові форми герпесу спостерігались у 13,4 %: імпетигоподібний герпес, геморагічний, шанкриформний, глутеальний, а також герпес стегна, носа, кисті. У 19,5 % БЕЕ трансформувалася в часто рецидивуючу форму. Уперше встановлено, що „хибний симптом Нікольського” дозволяє прогнозувати тяжкий перебіг ГАБЕЕ. Відкрито закономірності коливання рівнів протигерпетичних антитіл у сироватці крові при персистенції та рецидивах ГВІ, що підтверджують активацію автоімунного процесу в шкірі, який призводить до розвитку БЕЕ. Спостерігалось підвищення рівня IgG на всіх стадіях захворювання, відповідно на 21 %, 28 % і 6 %, IgM – на 24 %, 19 % і 15 %. Це супроводжується підвищенням циркулюючих імунних комплексів (ЦК) у поєднанні з гіперімунноглобулінемією G на ранніх стадіях ГАБЕЕ. Уперше виявлено гістологічні й електронно-мікроскопічні розбіжності ГАБЕЕ та ІБЕЕ. При ГАБЕЕ з'являлися гігантські великоядерні клітини за „типом совиного ока”, характерні для герпесвірусного процесу, й ацидофільні внутрішньоклітинні включення за типом тілець Ліпшютца. При ІБЕЕ переважали звичайні запально-ексудативні явища в сосочковому шарі дерми. Установлено значення ряду клініко-імунологічних показників, зокрема, рівень конкретних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 α , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4) при ГАЗ, що дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг захворювання й уточнювати показання до призначення специфічної імунотерапії (гамма-глобуліни) та екстракорпоральних методів детоксикації (плазмаферез). Для оцінки активності ушкодження мембранно-клітинних структур було запропоновано коефіцієнт цитотоксичності (КЦТ), що розраховувався за відповідною формулою.

Практична значущість отриманих результатів. Розроблено і впроваджено ефективний метод лікування ГАБЕЕ і рецидивуючих форм герпетичної інфекції, що полягає у використанні валацикловіру (500 мг 2 рази/добу, 15 днів), специфічного імунноглобуліну (імунноглобулін людини проти ВПГ-1 і ВПГ-2, два курси по 5 ін'єкцій, через день), а також мембранного плазмаферезу (об'єм плазми до 1 % від маси тіла або 600–900 мл; при важких формах – 5–7 процедур, при середніх і легких формах – 4–5, перерва – 3–5 днів) (патент на корисну модель № 86979 від 10.01.14). Даний метод дозволив знизити терміни лікування на 1,7 ліжко-дня. Середня кількість рецидивів на одного хворого протягом року знизилася до 2,8 випадку (майже в 4 рази). Розроблено спосіб оцінки ефективності лікування пацієнтів з ГАБЕЕ за цитокіновим профілем (патент на корисну модель № 86980 від 10.01.14). Визначено діагностичні критерії ГАБЕЕ, що забезпечують раннє виявлення цієї патології. Визначено критерії, що дозволяють на ранніх стадіях розвитку захворювання виявити пацієнтів з несприятливим перебігом і високим ризиком розвитку частих рецидивів: наростання НК субпопуляції Т-лімфоцитів,

підвищення в крові ЦК у поєднанні з гіперімуноглобулінемією G, пригнічення адгезивної здатності фагоцитів і збільшення лейкотоксичного індексу. Розроблено клінічний алгоритм, що дозволяє диференціювати герпетичну радикуломіопатію від попереково-крижового радикуліту і пухлин хребта. Запропоновано програму профілактики герпетичної інфекції в дерматології для запобігання її медичних і соціальних наслідків. Для поліпшення ранньої діагностики герпес-асоційованих дерматозів запропоновано моніторинг інфікованості населення ВПГ із забезпеченням інформаційно-роз'яснювальної роботи в групах ризику. Розроблений метод комплексного лікування хворих на ГАЗ впроваджено у практику охорони здоров'я КУ „Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер”, КУ „Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер”, Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, КУ „Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер”, КУ „Обласний шкірно-венерологічний диспансер” (м. Дніпропетровськ), КУОЗ „Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер №1” (м. Харків), ККЛПУОЗ „Обласний шкірно-венерологічний диспансер” (м. Донецьк). Результати досліджень використовуються в навчальному процесі післядипломної освіти дерматовенерологів: на кафедрі дерматовенерології та ВІЛ/СНІДу Харківської медичної академії післядипломної освіти, на кафедрі дерматології та венерології Одеського національного медичного університету, кафедрі дерматології та венерології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі дерматовенерології та косметології з циклом естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено аналіз літературних даних, розроблено план досліджень, підбрано та апробовано методи досліджень. Здобувачем проведено клініко-епідеміологічні та лабораторні обстеження хворих, їх лікування, обробку даних, отриманих при лабораторних дослідженнях і результатів епідеміологічного аналізу. Наукові положення і висновки зроблено винятково автором.

Дисертантом разом із професором Лебедюком М.М., співробітником Одеського національного медичного університету, запропоновано методику комплексної терапії хворих на ГАЗ із застосуванням ацикловіру та імуномодулюючих засобів. Здобувачем разом із професором Лебедюком М.М. і Горанським Ю.І., співробітниками Одеського національного медичного університету, проведено аналіз клініко-діагностичних даних герпетичного ураження нервової системи і зроблено висновок про необхідність своєчасного консультування суміжними фахівцями пацієнтів з дисемінованими герпетичними ураженнями. Дисертантом разом із Квітко Л.П., Кольцовою А.Г. і Фроловою А.І., співробітниками КУ „Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер”, запропоновано метод лікування ураження слизових оболонок з використанням гелю, що містить холіну саліцилат і цеталконію хлорид. Дисертантом разом із Большаковим Л.Л., співробітником Одеського центра криміналістичної експертизи, проведено порівняльне гістологічне дослідження герпес-асоційованої та ідіопатичної БЕЕ. Дисертантом разом із

професором Лебедюком М.М., співробітником Одеського національного медичного університету, Фучижи І.С. і Борисовою К.А., співробітниками КУ „Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер”, оцінено ефективність лікування БЕЕ із застосуванням ацикловірвмісних препаратів і мембранного плазмаферезу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації обговорено на профільних конференціях, засіданнях Одеського обласного наукового товариства дерматовенерологів у 2005–2010 рр., кафедри Одеського національного медичного університету, на науково-практичній конференції „Актуальні питання дерматології та венерології” (Одеса, 2003); науково-практичній конференції „Ліки – людині: сучасні аспекти фармакотерапії” (Харків, 2004); науково-практичній конференції „Актуальні питання патлогії шкіри” (Одеса, 2005); науково-практичній конференції „Актуальні проблеми дерматовенерології та косметології” (Одеса, 2006); науково-практичній конференції „Дерматовенерологія в проблемі сімейного лікаря” (Київ, 2006); науково-практичній конференції „ВІЛ-асоційовані захворювання шкіри та інфекції, що передаються статевим шляхом” (Одеса, 2009); науково-практичній конференції „Від клінічних настанов до уніфікованих протоколів діагностики та лікування в дерматовенерології” (Київ, 2013); 2-му Міжнародному Конгресі Євро-Азіатської Асоціації Дерматовенерологів (Москва, 2012); 3-му Міжнародному Конгресі Євро-Азіатської Асоціації Дерматовенерологів (Одеса, 2013).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових праць, у тому числі одна монографія, статей – 22, з них у спеціалізованих наукових виданнях – 21 (у моноавторстві – 10), у збірнику наукових праць – 1, патентів на корисну модель – 2, тез – 11, методичний посібник – 1.

Структура та обсяг дослідження. Дисертаційна робота викладена на 290 сторінці машинописного тексту і складається зі вступу, 7 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, обговорення отриманих результатів), висновків і списку використаної літератури, що містить 347 джерел (108 українсько- та російськомовних і 239 публікацій європейськими мовами). Робота ілюстрована 41 таблицею і 61 рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. При вивченні частоти виявлення ВПГ 1-го і 2-го типів серед жителів Одеської області за період 2007-2011 рр. обстежено 14392 особи у віці від 14 до 65 років. З них чоловіків – 8267 (57,4 %), жінок – 6128 (42,6 %). Ретроспективний клініко-епідеміологічний аналіз (за документами) було проведено 298 хворим на БЕЕ – 141 чоловіку (47,3 %) і 157 жінкам (52,7 %), а також 92 пацієнтам з ГЕК – 56 чоловікам (60,9 %) і 36 жінкам (39,1 %). Реєстрацію здійснювали відповідно до міжнародної класифікації МКХ-10. Безпосередньому клініко-лабораторному обстеженню піддавалися 122 особи, з яких 40 (20 чоловіків і 20 жінок) склали контрольну

групу (В), а 82 страждали на БЕЕ і герпетичну інфекцію (середній вік – $43,4 \pm 11,5$ року). З цих 82 пацієнтів основну групу (А), що одержували розроблений метод лікування, склали 42 хворих (чоловіків – 20, жінок – 22), групу порівняння (Б), що одержували традиційну терапію, 40 хворих (чоловіків – 18, жінок – 22). Для діагностики ГВІ використовувалися мікроскопічні (характер внутрішньоядерних включень, ядро-цитоплазматичного співвідношення, „глибчастість” хроматину), серологічні, молекулярно-біологічні методи. IgM і IgG антитіла проти *Herpes simplex* I, II у сироватці крові виявляли непрямим імуноферментним аналізом (ІФА) („Хема”, Росія). Аналізатор – «Alisei Q.S.» (Radim, Італія). Для кількісного визначення IgG і IgM антитіл застосували тест-набір «*Serion HSV-1 i -2 Ig/Ig кількісний*» (Німеччина). Ми використовували ПЛР, специфічні для ВПГ-1 і ВПГ-2 (ДНК-технологія, Росія, і Амплісенс, Росія) з гібридаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації в режимі реального часу. Для оцінки імунного статусу вивчалася кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула, рівень ІЛ-4, інтерферону- γ , сумарна кількість імуноглобулінів А, М, G і субкласів IgG1 – IgG4 і загальна активність комплементу в сироватці крові. Визначення популяцій і субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD22, CD25, CD95) проводили методом непрямой імуофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл серії ІКО (Сорбент, Москва). Облік люмінесценції робили в мікроскопі ЛЮАМ-ІІ. Діагностика імунного дисбалансу здійснювалася методом „угруповання” (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 2009). Ставили реакцію розеткоутворення і фагоцитарної активності нейтрофілів. Індекс напруженості імунної системи (ІН) обчислювали як співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів, що утворюють розетки з еритроцитами барана в серії навантажувальних тестів з теофіліном. ЦК визначали методом преципітації в 3,75% розчині поліетиленгліколю. Вміст ФНП- α , ІЛ-1 α , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4 у сироватці визначали методом твердофазного ІФА (ProCon – Протеїновий контур, Санкт-Петербург). Морфологічні дослідження у 23 пацієнтів виконували на різних стадіях захворювання. Гістологія: фіксація формаліном марки ФМ (ГОСТ 1625-89), дегідратація етиловим спиртом 90 %, заливання целоїдином, мікротом – ЗМН-2 (кріостатний), забарвлення гематоксиліном і еозином, стабілізація полістиролом з 1 % дибутілфталатом, мікроскоп МІН-8 зб. 1:50, 1:100, 1:200, 1:400. Електронна мікроскопія – фіксація у 2,5 % глютаральдегіді, дофіксація 1 % осмієвою кислотою, зневоднення у спиртах висхідної міцності, просочування і заключення у суміші епон-аралдит, контактування за *Reynolds E.S.*, Перегляд і фотографування – в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01. Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням стандартного пакета прикладних ліцензійних програм Statistica for Windows, версія 6.0 (StatSoft, USA). При нормальному розподілі обчислювалося середнє арифметичне (M), середнє квадратичне відхилення (σ). Застосовувалися також непараметричні методи: U-критерій Манна-Вітні, критерій Колмогорова-Смірнова. При зіставленні частот використовувався метод Фішера. Для виявлення зв'язку між ознаками при нормальному розподілі був використаний коефіцієнт кореляції Пірсона r. У разі

відмінності розподілу від нормального – коефіцієнт рангової кореляції Кендалла τ . Формування порівнюваних груп здійснювалося на підставі рандомізації за допомогою генератора випадкових чисел. При вивченні імунної відповіді було застосовано дискримінантний аналіз (Платонов А. Е., 2000; Гайдьшиев И., 2001). Розходження вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати власних досліджень та їх обговорення.

Справжня ситуація з поширеністю герпесвірусних інфекцій (ГВІ) не піддається контролю через значну частоту безсимптомних форм і відсутність обов'язкової реєстрації. Кількість зареєстрованих випадків генітального герпесу в Україні в 2009 р. склала 11 962, в 2010 р. – 12 067, в 2011 р. – 11 718 випадків. Таким чином, захворюваність на генітальний герпес в Україні в 2009 р. – 26,2, в 2010 р. – 26,5, в 2011 р. – 25,7 випадків у перерахунку на 100 000 населення. При аналізі частоти виявлення ВПГ-1 і ВПГ-2 у 14 392 осіб в Одеській області клінічні прояви були у 3641 ([25,3±0,4] %) осіб. Відсутність клінічних проявів спостерігалася у 10754 ([74,7±0,4] %). Антитіла до ВПГ-1 або ДНК/РНК виявлено у 2921 ([20,3±0,3] %), а до ВПГ-2 – у 2489 ([17,3±0,3] %). Одночасне виявлення маркерів ВПГ-1 і ВПГ-2 спостерігалася у 892 ([6,2±0,2] %) пацієнтів. Таким чином, усього інфікованими ВПГ виявилися 6302 ([43,8±0,4] %) пацієнтів. В Одеській області в 2007-2011 роках зареєстровано 1492 (близько 20 % від загальної кількості захворюлих). Пік захворюваності припадав на 2009 і 2010 рр. і склав 364 ([24,4±1,1] %) і 382 ([25,6±1,1] %) випадків, зниження відзначено у 2011 р. – 238 ([16,0±0,9] %) випадків. Збільшення частоти лабіального герпесу збігалася з ростом ГАЗ. Так, у цей же період спостерігалася зростання БЕЕ з 51 ([3,4±0,5] %) до 67 ([4,5±0,5] %) випадків, ($p = 0,012$). Однак для ГЕК зростання становило з 12 ([0,8±0,2] %) до 27 ([1,8±0,3] %) випадків ($p = 0,00013$), що підтверджує етіологічну роль вірусу герпесу в розвитку БЕЕ і ГЕК (рис. 1).

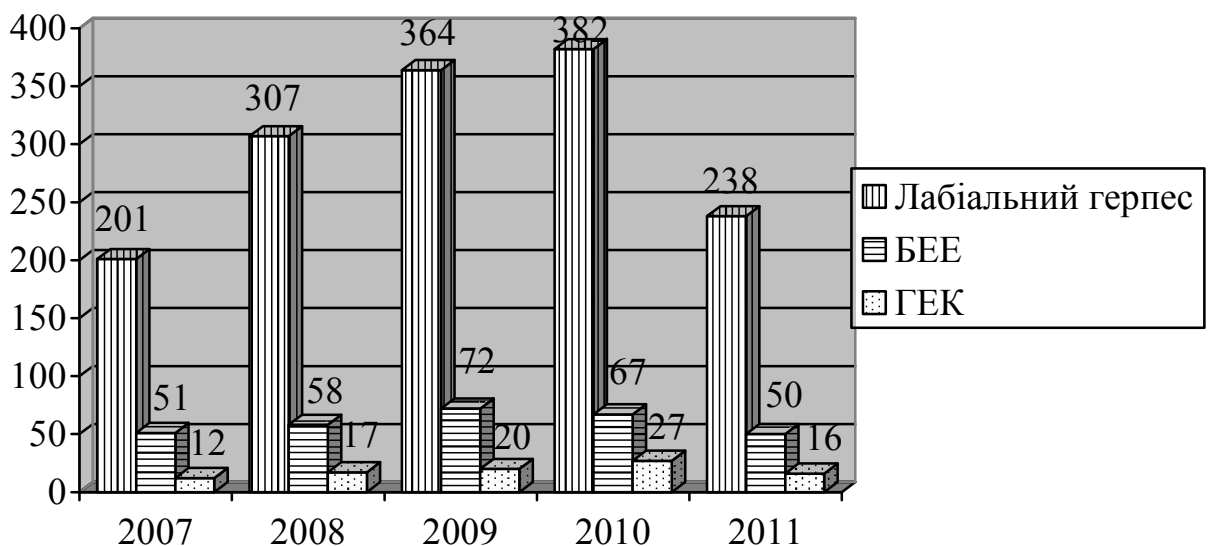


Рисунок 1 – Виявлені випадки лабіального герпесу, БЕЕ і ГЕК в Одеській області за період 2007-2011 рр.

З 298 випадків БЕЕ у 218 ([73,2±2,6] %) захворювання розвилось на тлі герпетичної інфекції. При цьому в пацієнтів з легким перебігом БЕЕ (179 хворих) переважали лабіальні форми герпесу у 134 ([74,9±3,2] %), а в пацієнтів з тяжкими формами БЕЕ (23 хворих) процес розвивався на тлі, як лабіальних, так і генітальних форм герпесу – у 17 ([73,9±9,2] %). Розвиткові ГЕК у 74 з 92 ([80,4±4,1] %) сприяв лабіальний герпес на тлі atopічного дерматиту, екземи, себореї. БЕЕ і ГЕК частіше зустрічалися у віковій групі від 14 до 35 років, відповідно 71,6 % і 75,7 %.

Серед 82 ретельно обстежених хворих на ГАБЕЕ превалювали службовці (64,6 %), робітників було 29,3 %, учнів – 17,1 %, а 20,7 % ніде не працювали і не вчилися. Супутня патологія часто спостерігалася в пацієнтів з ГАБЕЕ ([61,0±5,4] %). Респіраторні вірусні захворювання, патологія шлунково-кишкового і сечостатевого тракту відбивають схильність до хронічних запальних захворювань інфекційної етіології. Найбільша частота рецидивів розвивалася у вікових групах 18-29 і 30-44 років, причому вага рецидивів зростала при наявності одного або декількох соматичних захворювань. З 82 пацієнтів у 39 ([47,6±5,5] %) ГАБЕЕ розвилася на тлі рецидивуючої генітальної герпетичної інфекції. У (13,4±3,8) % пацієнтів виявлено атипові форми рецидивуючого генітального герпесу: імпетигоподібна – у (3,7±2,1) %; геморагічна – у (2,4±1,7) %; шанкриформна – у (7,3±2,9) %. З 43 ([52,4±5,5] %) пацієнтів, у яких ГАБЕЕ розвилось на тлі екстрагенітальних форм герпесу, були виявлені наступні клінічні форми: лабіальний герпес – у (53,5±7,6) % пацієнтів; герпес ротової порожнини – у (20,9±6,2) %; глотеальний герпес – у (11,6±4,9) %; герпес задньої поверхні стегна – у (4,7±3,2) %; герпес носа – у (2,3±2,2) %; герпес кисті – у (2,3±2,2) %. Характерні для ГАБЕЕ бульозні елементи спочатку утворювалися в безпосередній близькості з герпетичними висипаннями. Пізніше спостерігалася дисемінація висипки на інші ділянки шкіри. Ураження слизової оболонки порожнини рота мало місце в 68 ([82,9±4,2] %) хворих, послідує ураження шкіри спостерігалось в 79 пацієнтів ([96,3±2,1] %). У 3 ([3,7±2,1] %) пацієнтів при БЕЕ уражалася тільки шкіра кистей і стоп, процес перебігав на тлі активації генітального герпесу. У 2 ([2,4±1,7] %) випадках відзначено залучення кон'юнктиви, слизової носа, глотки, стравоходу. У 16 хворих ([19,5±4,4] %) БЕЕ трансформувалася в часто рецидивуючу форму (БЕЕ+ЧРФ). Пацієнти пред'являли скарги на шкірний свербіж, міалгії, поколювання очей, підвищення температури тіла, головні болі, болі в суглобах. У 11 випадках ([13,4±3,8] %) герпетична інфекція ускладнювалася герпес-асоційованою радикулопатією (ГРМ) і гангліоневропатією. У 5 хворих ([6,1±2,6] %) спостерігалися атипові форми ГАБЕЕ. Осередки ураження мали погано обкреслені границі, висипання локалізувалися на зап'ястях, ліктях, колінах, слизових оболонках очей. Тяжкі форми БЕЕ розглядалися нами, як ССД і були виявлені в 16 ([19,5±4,4] %) пацієнтів: чоловіків – 9 (10,9 %), жінок – 7 (8,5 %). З 82 хворих на ГАБЕЕ „крайовий” симптом Нікольського відзначено у 16 ([19,5±4,4] %) пацієнтів (13 зі ССД і 3 з важким перебігом ГАБЕЕ). В одного (1,2 %) пацієнта був „прямий” симптом Нікольського. Симптом Нікольського дозволяє на ранніх стадіях

захворювання знайти пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання.

Вивчено частоту виявлення ВПГ-1 і -2 (за допомогою ПЛР) у вмісті бульозних елементів при ГАБЕЕ (табл. 1).

Таблиця 1 – Частота виявлення ВПГ-1 і ВПГ-2 з осередків ураження ГАБЕЕ (методом ПЛР)

Тип ВПГ	Основна група А, $N_A=42$		Група порівняння Б, $N_B=40$		Усього $N_{A+B}=82$	
	абс	%	абс.	%	абс.	%
ВПГ-1	18	42,9±7,6	15	37,5±7,7	33	40,2±5,4
ВПГ-2	11	26,2±6,8	13	32,5±7,4	24	29,3±5,0
ВПГ-1, -2	5	11,9±5,0	5	12,5±5,2	10	12,2±3,6
Не виявлено	8	19,0±6,1	7	17,5±6,0	15	18,3±4,3

Типи герпесвірусів при ГАБЕЕ, що виявлялися, були такими, як при генітальних, екстрагенітальних формах герпетичного процесу, що передував БЕЕ. У 18,3 % випадків (15 хворих) ПЛР-маркери герпесвірусів не були виявлені. Це можна пояснити несвоєчасністю взяття і порушеннями техніки забору матеріалу, зниженням вірусного навантаження в осередках ураження, використанням топічних протівірусних засобів, зв'язком процесу з іншими герпесвірусами.

За допомогою ІФА на 3-6-й день захворювання і після лікування визначали протигерпетичні антитіла класу IgM і IgG (табл. 2).

Таблиця 2 – Визначення специфічних протигерпетичних антитіл у пацієнтів основної, порівняльної і контрольної груп

Тип Ig (значення коефіцієнта)	Основна група А, $N_A=42$		Порівняльна група Б, $N_B=40$		Контрольна група В $N_B=40$ од. ОЩ
	До лікування, од. ОЩ	Після лікування, од. ОЩ	До лікування, од. ОЩ	Після лікування, од. ОЩ	
IgM (ВПГ-1,-2)	2,8±0,6	3,6±0,7	2,2±1,1	2,1±0,6	1,1±0,3
IgG (ВПГ-1,-2)	2,7±0,9	4,3±2,1	2,9±0,7	2,6±1,5	1,9±0,5
IgM (ВПГ-2)	2,1±0,7	3,2±0,9	3,1±0,8	3,2±0,5	1,2±0,8
IgG (ВПГ-2)	2,8±0,3	3,35±1,2	2,7±0,6	2,5±0,9	1,9±0,4

Примітка. Розбіжності достовірні по відношенню до контрольної групи ($p<0,05$)

З 82 хворих на ГАБЕЕ IgG антитіла до ВПГ-1 і/або -2 було виявлено у 69 пацієнтів ([84,1±4,3] %), IgM антитіла – у 58 ([70,7±5,0] %). До лікування у групі Б показники IgM склали (2,2±1,1) од. ОЩ, після лікування – (2,1±0,6) од. ОЩ. В осіб контрольної групи показники специфічних імуноглобулінів М і G до ВПГ-1 і ВПГ-2 були вірогідно нижчими і склали (1,7±0,3) і (2,1±0,5) од. ОЩ,

відповідно.

При гістологічному дослідженні БЕЕ виявляли моноцитарний інфільтрат навколо судин з домішкою еозинофілів або нейтрофілів. У базальному шарі спостерігали внутрішньо- і позаклітинний набряк, епідерміс відшаровувався з утворенням міхура. При порівнянні морфології висипань ІБЕЕ і ГАБЕЕ на різних стадіях розвитку істотних патогістологічних розходжень не виявлено. В обох випадках спостерігали внутрішньо- і субепідермальний набряк, розрив міжклітинних внутрішньоепідермальних зв'язків на рівні базального, шипуватого шарів епідермісу, набряк сосочкового шару дерми. До 4–5-го дня захворювання ГАБЕЕ набувала ряд особливостей, що відрізняють її від ІБЕЕ. У разі герпес-асоційованого процесу переважали набрякло-запальні явища, спонгіоз, дегенерація в зоні базальної мембрани. Ознаки нейтрофільної інфільтрації, периваскулярного набряку були виражені незначно. До 4–7-го дня захворювання при ГАБЕЕ з'являлися гігантські великоядерні клітини за „типом совиного ока”, характерні для герпесвірусного процесу, й ацидофільні внутрішньоклітинні включення за типом тілець Ліпшютца (рис. 2). При ІБЕЕ переважали запально-ексудативні явища в сосочковому шарі дерми: розволокнення внутрішньоепідермальних структур, просвітління сітчастого і сосочкового шарів дерми, перисудинні лімфогістіоцитарні інфільтрати. Гігантські клітини з великими ядрами, що характерні для ГАБЕЕ, не виявлялися.

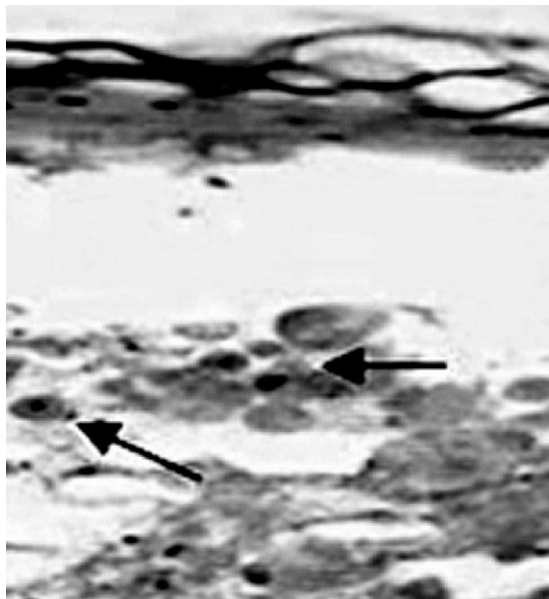


Рисунок 2 – ГАБЕЕ. Шостий день захворювання. Кріостатний зріз ушкодженої ділянки шкіри. Формування гігантоядерних клітин. Видно включення за типом тілець Ліпшютца (позначено стрілкою). Забарвлення гематоксиліном і еозином, зб. 400.

Електронна мікроскопія дозволила виявити гігантські клітини з великими ядрами, дезорганізацію внутрішньоклітинних структур і розмитими контурами. Плазмолема в значній частині клітин фрагментована або розірвана. У гострий період ІБЕЕ ушкоджувалася більшість внутрішньоклітинних органел,

спостерігалася рання дезорганізація ядерних структур, у тому числі хроматину. У пацієнтів з ГАБЕЕ відзначено накопичення внутрішньоядерного хроматину, переважно за рахунок клітин базального шару. При ГАБЕЕ частіше, ніж при ІБЕЕ спостерігали збільшення ядер клітин базального і шипуватого шарів епідермісу, появу гігантських клітин за типом „совиноного ока”. Також зустрічали клітини з різко вираженими гідропічними змінами і клітини-тіні. У клітинах базального шару епідермісу виявлено утворення, що морфологічно подібні до вірусних часток. Сітчаста структура утворень, наявність капсиду і характерної навколокапсидної оболонки дозволяють припустити приналежність віріону до сімейства герпесвірусів (рис. 3). Результати морфологічних досліджень указують на можливу етіологічну роль герпесвірусів у розвитку ГАБЕЕ. Вірус, очевидно, бере участь не тільки в розвитку герпес-індукованих імуно-алергічних реакцій, але й у безпосередньому ушкодженні тканин при ГАБЕЕ.

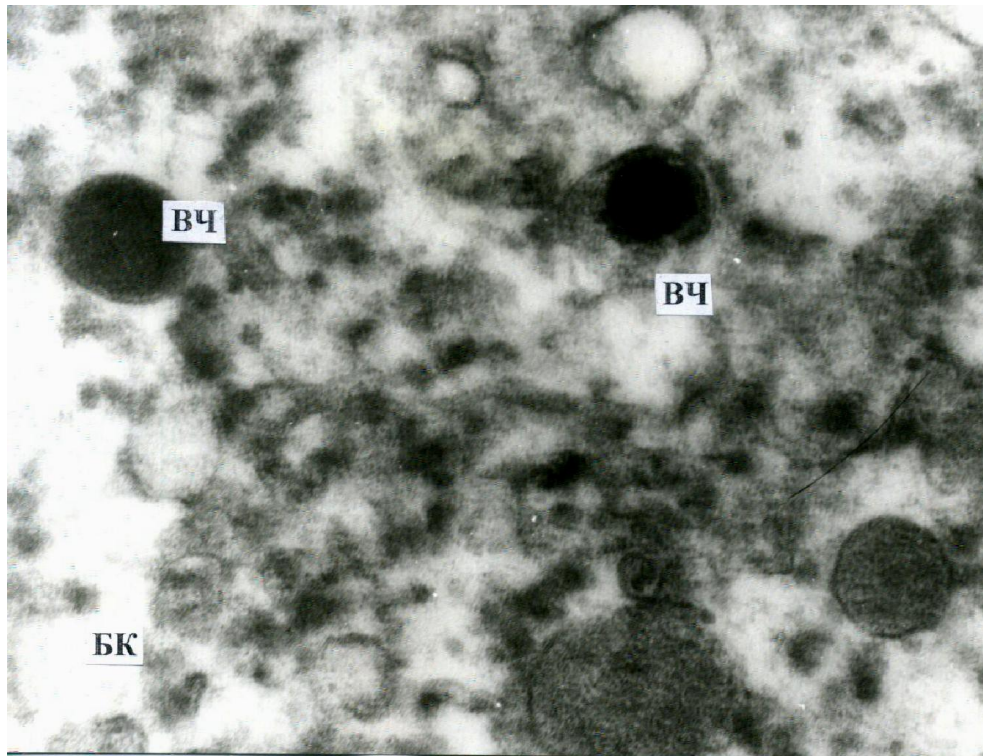


Рисунок 3 – Ультраструктура клітини базального шару епідермісу при ГАБЕЕ. Зб. 50000. БК – базальна клітина, ВЧ – вірусна частка

Лікувальні заходи при ГАБЕЕ спрямовані на пригнічення репродукції вірусу; формування адекватної імунної відповіді, що призводить до попередження передачі інфекції; зниження активності клінічних симптомів; скорочення термінів епітелізації осередків; зниження тяжкості ускладнень ГАБЕЕ; зменшення частоти рецидивів. До проведення основного лікування ГАБЕЕ з усіма пацієнтами проводили роз'яснювальну психотерапію, оскільки близько 10 % пацієнтів мали психосоматичні розлади. У випадках, коли ці порушення оцінювали як легкі, їх корекцію проводили на прийомі у лікаря-дерматовенеролога. Призначали препарати валеріани (персен) по 1 таблетці 2

рази на день протягом 14 днів, а також фітосед по 1 таблетці на ніч протягом 20 днів. У 6 хворих (4 чоловіки і 2 жінки) спостерігалися вкрай тяжкі, афективно насичені психосоматози з ідеєю тяжкого невиліковного захворювання. Усі хворі даної групи були обстежені у психіатра, де надалі одержали курс психофармакотерапії (флувоксаміну малеат по 100 мг на добу протягом 14-20 днів, потім афобазол по 10 мг 1 раз на добу протягом 20-30 днів).

Запропонована нами методика лікування пацієнтів основної групи, що страждають на ГАБЕЕ, включала валацикловір з розрахунку 20 мг на 1 кг маси тіла, специфічний протигерпетичний імуноглобулін, антигістамінні засоби (дезлоратадин по 5 мг/добу) і мембранний плазмаферез. Оцінка терапії була проведена з урахуванням клінічної ефективності (в днях регресу і балах) і лабораторних даних, в основу яких було покладено параметри імунного і цитокінового статусу (коефіцієнт цитотоксичності, рівень ФНО- α , ЦІК, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4). Критеріями оцінки ефективності проведеної терапії були: терміни епітелізації ерозій в осередках ураження; тривалість міжрецидивного періоду; стабілізація імунологічних показників (підвищення адгезивної здатності фагоцитів); зниження лейкотоксичного індексу; індексу напруженості, зменшення ЦІК; стабілізація співвідношення субпопуляції Т- і В-лімфоцитів); відновлення реологічних властивостей крові.

Ефективність лікування оцінювали за розрахунком клінічного індексу терапевтичної тактики (КІТТ) і клініко-імунологічного індексу етіопатогенетичної терапії (КІЕПТ) (Самгин М. А., Халдин А. А., 2002). Після проведеного аналізу КІЕПТ ГАБЕЕ хворі основної групи були розподілені на дві підгрупи: підгрупа з 23 хворих, яким призначали етіотропне лікування з використанням валацикловіру (вальтрекс) по 1 г на добу (7-10 днів), імунозамісної серотерапії (імуноглобулін протигерпетичний – 5 ін'єкцій через день) у поєднанні з 2-3 процедурами плазмаферезу; підгрупа з 19 хворих, яким призначали етіотропне лікування з використанням валацикловіру (вальтрекс) по 1 г на добу (10-20 днів), специфічного імуноглобуліну (5 підшкірних ін'єкцій через день) у поєднанні з 4-5 процедурами плазмаферезу. Пацієнти порівняльної групи також були розподілені на дві підгрупи: підгрупа з 24 хворих, яким призначали стандартну терапію, що включає детоксикаційні (ентеросорбенти, інфузійні препарати), імунотропні, антигістамінні засоби; підгрупа з 16 хворих, яким призначали стандартну терапію, що включає детоксикаційні та імунотропні, антигістамінні засоби. Для проведення мембранного плазмаферезу використовували апарат „Гемофенікс” (Росія). Застосовували методику одноголкового підключення в режимі мікропроцесорного керування параметрами перфузії. Кількість сеансів при тяжких формах БЕЕ і ССД досягала 7–8 процедур, при ГАБЕЕ – 4–5. Перерва між процедурами коливався від 3 до 5 днів.

Проведений аналіз реологічних показників крові в ході лікування пацієнтів основної і порівняльної груп не виявив значимих відхилень від норми, що підтверджує безпеку запропонованої нами методики лікування ГАБЕЕ. Активний час рекальцифікації істотно не змінювався в ході терапії. Так, у пацієнтів основної групи цей показник до лікування склав $(65,4 \pm 0,4)$ с, після

лікування – $(67,3 \pm 0,5)$ с, у групі порівняння – $(66,3 \pm 0,8)$ і $(67,1 \pm 0,6)$ с відповідно. Компенсаторне підвищення толерантності плазми до гепарину спостерігалось в пацієнтів основної групи. До лікування даний показник склав $(9,1 \pm 0,1)$ с, а після проведення комплексної терапії з використанням плазмаферезу толерантність плазми до гепарину підвищилася до $(11,1 \pm 0,1)$ с. У групі порівняння цей показник істотно не змінився і склав до лікування $(9,2 \pm 0,1)$ с, а після лікування – $(9,1 \pm 0,1)$ с.

Епітелізація осередків ураження у 37 ($[88,1 \pm 5,0]$ %) пацієнтів основної групи завершувалася до 9-10-го дня лікування. У пацієнтів порівняльної групи за цей період розв'язання висипань спостерігалось тільки в 27 ($[67,5 \pm 7,4]$ %) випадків ($p=0,00045$). Розроблений метод лікування дозволив скоротити терміни перебування в стаціонарі на $(1,7 \pm 0,1)$ ліжко-дня, значно скоротити терміни розв'язання основних клінічних проявів ГАБЕЕ. Так, епітелізація ерозій скоротилася на 1,4 дня, розв'язання ірис – 2,9, гіперемії – 2,8, епідермального набряку – 2,1 дня (табл. 3).

Таблиця 3 – Порівняльна характеристика ефективності терапії при ГАБЕЕ в основній і порівняльній групах

Порівнювані групи	Динаміка симптомів у днях			
	Скарги: свербіж і печіння, біль у зоні ураження	Об'єктивний огляд: ірис, епідермальний набряк, гіперемія	Терміни епітелізації ерозій і виразок	Термін перебування на лікуванні
Основна група А, $N_A=42$	$4,6 \pm 0,3^{**}$	$6,9 \pm 0,5^*$	$8,8 \pm 1,0^*$	$10,6 \pm 0,7^{**}$
Порівняльна група Б, $N_B=40$	$8,3 \pm 0,7$	$9,7 \pm 0,3$	$10,2 \pm 0,8$	$12,3 \pm 2,0$

Примітка. Статистична вірогідність розходжень з порівняльною групою Б (традиційна терапія): $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **

У хворих на ГАБЕЕ до початку лікування виявлено гіперпродукцію ЦІК і основних класів сумарних імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG). Спостерігалось достовірне підвищення рівня IgG на всіх стадіях захворювання, відповідно на 21 %, 28 % і 6 %, IgM – на 24 %, 19 % і 15 %. IgA підвищився в перші дні спостереження на 18 % порівняно з контролем. На ранніх стадіях захворювання в основній групі вміст сумарного IgG був 13,8 г/л. Відразу після лікування він підвищився до 14,9 г/л, а через 60 днів після лікування вміст IgG знизився до рівня контрольної групи і склав 11,0 г/л. У групі порівняння за аналогічний період вміст IgG склав 13,2, 12,9 і 13,9 г/л відповідно. В основній групі через 30 днів після лікування рівень IgG підвищився до 15,1 г/л, а через 60 днів його значення наблизилось до групи контролю – 11,0 г/л, тоді як у порівняльній групі рівень IgG за цей період значно не змінився і склав 14,1 і 13,9 г/л

відповідно (табл. 4). Рівень ЦК з поглинанням на 400 нм у пацієнтів основної групи був вищий за норму і склав 10,4 одиниць оптичної щільності (од. ОЩ), у пацієнтів порівняльної групи показники ЦК знаходилися в межах верхніх значень норми – 9,9 од. ОЩ. Підвищення в периферичній крові ЦК у поєднанні з гіперімуноглобулінемією А (2,15 од. ОЩ; 2,98 од. ОЩ) на ранніх стадіях ГАБЕЕ свідчило про автоімунний процес. Використання розробленої терапії сприяло нормалізації рівня ЦК. Так, через 30 днів після лікування в пацієнтів основної групи цей показник склав 8,7 од. ОЩ, а через 60 днів після проведеної терапії він знизився до 6,7, що відповідало значенням норми. У групі порівняння до лікування показник ЦК склав 9,9 од. ОЩ, відразу після терапії – 9,6 од. ОЩ, через 30 днів після лікування – 8,9 од. ОЩ, а через 60 днів – 9,2 од. ОЩ. Таким чином, істотних змін у рівні ЦК у порівняльній групі не спостерігалось (табл. 4).

До початку лікування рівень загального імуноглобуліну G в основній і порівняльній групах був трохи підвищений (10,81 і 9,13 од. ОЩ відповідно). У групі контролю показник IgG склав 8,56 од. ОЩ. Відразу після лікування змін рівня загального імуноглобуліну G не відзначалося, як серед пацієнтів основної (9,1 од. ОЩ), так і порівняльної груп (8,9 од. ОЩ). Через 30 днів після комплексної терапії у пацієнтів основної групи відзначено зростання IgG до 10,81 од. ОЩ, а через 60 днів його значення знизилось до 9,57 од. ОЩ. У групі порівняння показник IgG за аналогічний період не змінився і склав 9,37 і 8,4 од. ОЩ. Подібна розбіжність у значеннях імуноглобулінів пояснюється використанням специфічної серотерапії у пацієнтів основної групи. Динамічне наростання загального імуноглобуліну в зазначеній групі зумовлено підвищенням рівня специфічного протигерпетичного імуноглобуліну G.

Істотних змін рівня сумарного IgA в групах контролю і порівняння не спостерігалось ні до лікування (1,87 і 1,73 од. ОЩ відповідно), ні через 30 днів після (1,64 і 1,97 од. ОЩ). Загострення ГАБЕЕ у 96,5 % випадків пов'язано з активацією латентної ГВІ, а не з первинним інфікуванням, що і пояснює відсутність у більшості пацієнтів зрушень у показниках IgA.

Коливання сумарного імуноглобуліну M в основній і порівняльній групах знаходилися в межах норми і не відрізнялися від таких у групі контролю. Так, до лікування в основній групі IgM склав 1,9 г/л, а в групі порівняння – 1,7 г/л, у контрольній групі – 1,3 г/л. Відразу після проведеної терапії відзначено незначне зниження даного показника в основній і порівняльній групах до 1,8 і 1,4 г/л відповідно. Через 30 днів після комплексного лікування в пацієнтів основної групи рівень IgM максимально наблизився до значень контрольної групи і склав 1,5 г/л, у порівняльній групі IgM трохи підвищився – 1,6 г/л. Віддалені результати досліджень (через 60 днів після лікування) показали подальше зниження рівня IgM як в основній, так і в порівняльній групах до середніх значень норми (див. табл. 4).

Таблиця 4 – Динаміка імунологічних показників до комплексного лікування, через 30 і 60 днів після ГАБЕЕ

Показники	Основна група до лікування $N_A=42$	Порівняльна група до лікування $N_B=40$	Основна група після лікування		Порівняльна група після лікування		Контрольна група $N_B=40$
			30 днів $N_A=42$	60 днів $N_A=42$	30 днів $N_B=42$	60 днів $N_B=40$	
A3Ф(10^9 /л)	0,96±0,02*	0,97±0,02*	1,12±0,02	1,02±0,02	0,81±0,02*	0,74±0,02*	1,07±0,02
CD3+ (10^9 /л)	0,91±0,04*	0,89±0,02*	1,11±0,03	1,2±0,03	0,98±0,03	0,89±0,03*	1,12±0,02
CD4+(10^9 /л)	0,41±0,03*	0,43±0,02*	0,58±0,04	0,61±0,04	0,46±0,04*	0,46±0,04*	0,59±0,03
CD8+(10^9 /л)	0,38±0,02	0,33±0,05	0,30±0,03	0,34±0,03	0,36±0,04	0,39±0,04*	0,31±0,03
CD16+(10^9 /л)	0,47±0,03	0,44±0,03	0,34±0,03	0	0,42±0,03	0	0,38±0,03
CD22+(10^9 /л)	0,28±0,01*	0,31±0,02*	0,43±0,03*	0	0,30±0,02*	0	0,36±0,01
IgA (г/л)	1,87±0,03*	1,73±0,02*	1,64±0,04*	1,13±0,02*	1,97±0,02*	1,83±0,02*	1,43±0,02
IgG (г/л)	13,8±1,2*	13,2±0,8*	15,1±1,1*	11,0±1,1	14,1±1,4*	13,9±1,4*	9,2±0,9
IgM (г/л)	1,9±0,4	1,7±0,3	1,5±0,9	1,4±0,9	1,61±0,3	1,5±0,3	1,3±0,6
ЛТІ (N6-7)	7,1±0,2*	7,1±0,3*	6,0±0,3	5,9±0,3	7,0±0,3*	7,3±0,3*	6,2±0,2
ІН (N1,5-4)	3,7±0,4*	3,5±0,3*	3,4±0,2*	2,3±0,2	3,84±0,2*	3,8±0,2*	2,7±0,2
ЦІК (од. ОЩ)	10,4±0,3*	9,9±0,2*	8,1±0,2	6,7±0,2*	8,9±0,5*	9,2±0,3*	7,8±0,3

Примітка. * – розбіжності достовірні відносно контрольної групи

При аналізі характеру побічних ефектів визначено найбільш характерні скарги, що часто надходили від хворих (табл. 5).

Таблиця 5 – Аналіз побічних ефектів при лікуванні пацієнтів основної і порівняльної груп

Побічні ефекти	Основна група А, $N_A=42$		Група порівняння Б, $N_B=40$	
	5-й день	10-й день	5-й день	10-й день
Загострення шкірного процесу	3 (7,1±4,0 %)	0	2 (5,0±3,4 %)	3 (7,5±4,2 %)
Болі у м'язах	5 (11,9±5,0 %)	0	3 (7,5±4,2 %)	1 (2,5 %)
Посилення головного болю	4 (9,5±4,5 %)	0	3 (7,5±4,2 %)	2 (5,0±3,4 %)
Посилення свербіж, печіння	3 (7,1±4,0 %)	0	2 (5,0±3,4 %)	2 (5,0±3,4 %)
Посилення сонливості, слабкості	5 (11,9±5,0 %)	1 (2,4±2,4 %)	1 (2,5±2,5 %)	2 (5,0±3,4 %)
Діарея	1 (2,4±2,4 %)	0	2 (5,0±3,4 %)	1 (2,5±2,5 %)
Лейкопенія нижче $3,5 \cdot 10^7/\text{л}$	2 (4,8±3,3 %)	1 (2,4±2,4 %)	3 (7,5±4,2 %)	2 (5,0±3,4 %)
Підвищення згортальності крові	3 (7,1±4,0 %)	0	1 (2,5±2,5 %)	1 (2,5±2,5 %)

У деяких пацієнтів відзначено загострення БЕЕ після початку терапії. Так, у 3 (7,2 %) пацієнтів основної групи й у 5 (12,5 %) пацієнтів групи порівняння з'являлися одиничні свіжі бульозні елементи на 2–3-тю добу лікування. Загострення ГАБЕЕ після початку терапії пояснювалося супутнім накопиченням ендогенних токсинів і високою реплікаційною активністю герпесвірусів. У цілому, рівень побічних ефектів у пацієнтів основної групи був зіставимий з такими в групі порівняння. Цілий ряд небажаних реакцій (головний біль, слабкість, міалгії, свербіж, печіння, порушення сну) зникали швидше при використанні комплексної методики лікування ГАБЕЕ.

Для характеристики загальноклінічних, імунологічних показників крові і стану противірусної активності імунної системи всім пацієнтам (основної, порівняльної і контрольної груп) проводили аналіз клініко-лабораторних показників крові, імунологічне обстеження з визначенням рівнів субпопуляцій Т-лімфоцитів, адгезивної здатності фагоцитів (АЗФ), лейкотоксичного індексу (ЛТІ), індексу напруженості (ІН). Результати загальноклінічних і біохімічних досліджень виявили у хворих на ГАБЕЕ найбільш характерні відхилення від норми. Найчастіше спостерігалось збільшення ШОЕ понад 15 мм/год – у 58,5 % хворих, лейкоцитоз – у 39,5 % пацієнтів, лімфоцитоз – у 32,9 % випадків і анізоцитоз – у 20,7 % випадків. У деяких пацієнтів відзначено підвищення

еозинофілів (18,3 % випадків) і зниження лейкоцитів (14,6 % випадків). Найбільш частими біохімічними відхиленнями були підвищення холестерину (понад 3,3 ммоль/л) у 23 хворих (28,1 %), поява С-реактивного білка у 19 пацієнтів (38,6 %), збільшення рівня загального білірубину в 19 (23,2 %) хворих. Трохи рідше підвищувався рівень трансаміназ – аланінамінотрансферази (17,1 %) і аспартатамінотрансферази (13,4 %), а також ліпопротеїдів низької щільності (19,5 %).

При імунологічному обстеженні виявлено коливання вмісту CD3-клітин порівняно з контрольною групою вбік зниження. У пацієнтів більш молодого віку (18–29 років) рівень Т-лімфоцитів був варіабельним, але статистично значимо не відрізнявся від здорових людей. У віковій групі 30–44 років і 45–55 років відзначалося зниження відносного вмісту CD3⁺-клітин, показники в середньому склали $(0,82 \pm 0,03)$ і $(0,89 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно. У пацієнтів старшої вікової групи 56–65 років не виявлено істотних порушень у вмісті Т-лімфоцитів, в основній і порівняльній групах вони склали $(0,94 \pm 0,02)$ і $(0,98 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$, відповідно. Розходжень у відносному й абсолютному вмісті Т-лімфоцитів CD3⁺ у чоловіків і жінок встановлено не було. Аналіз вмісту в периферичній крові CD3⁺ ($10^9/\text{л}$) і CD8⁺ ($10^9/\text{л}$) клітин свідчив про відсутність істотних розбіжностей показників у першій, другій і контрольній групах. Однак, абсолютний вміст Т-хелперів (CD4⁺) до лікування був помірно знижений, як у першій $(0,41 \pm 0,03)$, так і другій $(0,44 \pm 0,04)$ групах стосовно групи контролю $(0,59 \pm 0,03)$. Це пояснюється активною міграцією CD4⁺-клітин з периферичної крові в зони імунного запалення при ГАБЕЕ, де в гострий період захворювання накопичуються не тільки ЦК, але й антигенвмісні структури вірусів.

Відразу після лікування (на 5–7-му добу) виявлено зміни імунних показників у хворих на ГАБЕЕ. Спостерігалось підвищення АЗФ з $(0,76 \pm 0,02)$ до $(0,97 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$, що максимально наблизилось до показників контрольної групи. Абсолютний вміст Т-хелперів (CD4⁺) відразу після лікування в пацієнтів першої групи підвищився незначно і склав $(0,43 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ (контрольна група – $(0,59 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$), ЛТІ знизився з $(7,1 \pm 0,2)$ до $(6,9 \pm 0,3) \cdot 10^9/\text{л}$ і наблизився до значень групи контролю, що свідчило про значне зниження ендогенної інтоксикації в пацієнтів основної групи і зменшення активності вірусного процесу вже на ранніх етапах лікування. У пацієнтів порівняльної групи ЛТІ зберігався високим на 5–7-й день після лікування і склав $7,3 \pm 0,3$. Застосування комплексної терапії в пацієнтів основної групи сприяло підвищенню ІН на ранніх етапах лікування з $3,7 \pm 0,4$ до $4,1 \pm 0,2$, у той час як у пацієнтів порівняльної групи цей показник не знижувався ($3,5 \pm 0,3$ і $3,5 \pm 0,2$, відповідно). Через 30 днів після лікування ІН в основній групі знизився до $3,4 \pm 0,2$, у той час як у пацієнтів групи порівняння відзначено його наростання до $3,8 \pm 0,2$.

Високий рівень вірусного токсичного навантаження, характерний для ГАБЕЕ, очевидно, сприяв пригніченню адгезивної і фагоцитарної активності

нейтрофілів, що з'явилося стимулом до активації додаткових факторів клітинного захисту у вигляді реакцій спонтанної клітинно-опосередкованої цитотоксичності за участю природних кілерів. Збільшення ІН через 60 днів після лікування в пацієнтів групи порівняння до $3,8 \pm 0,2$ свідчило про пригнічення адгезивної активності нейтрофілів, що підтверджувалося і результатами імунологічних досліджень: АЗФ (до лікування) – $(1,07 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$, АЗФ (після лікування) – $(0,74 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$.

У гострий період захворювання у пацієнтів основної і порівняльної груп виявлено незначне збільшення субпопуляції НК-лімфоцитів (відповідно, $(0,47 \pm 0,03)$ і $(0,44 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$, у групі контролю – $(0,38 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$). Підвищення в периферичній крові CD16+ клітин свідчило про наростання активності субпопуляції природних кілерів і моноцитів. У загальній групі хворих зафіксовано тенденцію до зниження відносного вмісту CD16+ лімфоцитів, тоді як їх абсолютний рівень мав тенденцію до збільшення.

У перші дні після лікування (5–7-ма доба) відзначали незначне зростання кількості CD16+ лімфоцитів у периферичній крові як в основній, так і в порівняльній групах – $(0,57 \pm 0,03)$ і $(0,49 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно. Показники вмісту CD16+ клітин у пацієнтів основної групи досягли середніх значень норми тільки через 30 днів після комплексного лікування – $(0,34 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$, у групі порівняння вміст CD16+ клітин перевищував норму $(0,42 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$, що свідчило про більш повільну нормалізацію цього показника в пацієнтів групи порівняння (Б).

Кількість Т-супресорів CD8+ змінилася у пацієнтів основної групи через 30 днів після лікування і склала $(0,30 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$ (до лікування – $(0,38 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$). У групі порівняння істотних змін за цей період за рівнем CD8+ ($[0,39 \pm 0,04] \cdot 10^9/\text{л}$) не відзначено (група контролю – $(0,31 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$). Співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів (норма – 2:1) у пацієнтів основної групи через 30 днів після проведеної терапії максимально наблизилося до значень норми (0,58:0,30), на відміну від групи порівняння (0,46:0,34), що свідчило про більш швидку нормалізацію хелперної активності в першій групі пацієнтів, що може бути пов'язане зі зменшенням ризику активації вірус-асоційованих імунних реакцій.

Аналіз клініко-імунологічних паралелей показав, що в пацієнтів, які страждають на ГАБЕЕ, з підвищеними рівнями ІЛ-6 та ІЛ-8 спостерігався більш тяжкий перебіг захворювання з вираженими ознаками інтоксикації і дисемінованим ушкодженням шкіри і слизових оболонок. Кореляційний аналіз дозволив виявити позитивний зв'язок між показниками ІЛ-8 і значеннями ЛТІ ($r = 0,78$, $r = 0,69$, $p = 0,04$).

Динаміка рівня цитокінів мала значимі розходження у хворих основної і порівняльної груп, а також у групі соматично здорових осіб (контрольна група) (табл. 6).

Таблиця 6 – Динаміка реологічних показників крові з урахуванням рівня прозапального цитокіну ФНП α до і через 1 місяць після лікування ГАБЕЕ

Показники	До лікування		Після лікування		Контрольна група $N_B=40$
	Основна група $N_A=42$	Група порівняння $N_B=40$	Основна група $N_A=42$	Група порівняння $N_B=40$	
ФНП α (од. ОЩ)	74,9 \pm 0,9	69,9 \pm 0,9	33,4 \pm 0,2	46,3 \pm 0,2	18,3 \pm 0,3
Фібрин плазми (од. ОЩ)	3,94 \pm 0,02	3,51 \pm 0,02	2,78 \pm 0,02	3,43 \pm 0,02	2,8 \pm 0,02
Протромбіновий індекс (%)	92,5 \pm 1,5	91,4 \pm 1,9	99,7 \pm 1,4	92,1 \pm 1,8	89 \pm 1,3
Активний час рекальцифікації (с)	65,5 \pm 0,4	66,4 \pm 0,8	67,8 \pm 0,5	66,1 \pm 0,6	64,3 \pm 0,8
Толерантність плазми до гепарину (с)	9,0 \pm 0,09	9,4 \pm 0,08	11,2 \pm 0,1	9,5 \pm 0,09	10,4 \pm 0,07

Примітка. Розходження достовірні відносно контрольної групи ($p<0,05$)

Рівень ФНП- α у сироватці крові у пацієнтів основної групи склав (74,9 \pm 0,9) нг/мл, що вірогідно ($p<0,01$) вище, ніж в осіб контрольної групи – (18,3 \pm 0,3) нг/мл. Таке істотне підвищення рівня ФНП- α у сироватці крові при ГАБЕЕ порівняно зі здоровими особами пояснюється тим, що прозапальний цитокін ФНП- α , як маркер гострої фази запалення, реагував на герпес-індуковані цитотоксичні та цитопатичні ефекти. Зниження ФНП- α після лікування у пацієнтів основної групи до (33,4 \pm 0,2) нг/мл свідчить про добрі імунорегуляторні ефекти плазмаферезу.

Також проведено аналіз основних показників згортальності крові і ФНП- α у ході проведеної терапії. Відзначено істотне підвищення ФНП- α у гострий період захворювання як у пацієнтів основної, так і порівняльної груп ([74,9 \pm 0,9] і [69,9 \pm 0,9] нг/мл відповідно), а також підвищення фібрину плазми до (3,94 \pm 0,02) і (3,51 \pm 0,02) од. ОЩ відповідно. Використання гемосорбційних методів лікування сприяло не тільки зменшенню основного прозапального цитокіну – ФНП- α до (33,4 \pm 0,2) нг/мл, але і поліпшенню реологічних властивостей крові, що виявлялося зниженням фібрину плазми до (2,78 \pm 0,02) од. ОЩ.

Показники протизапального ІЛ-4 у пацієнтів основної групи трохи зросли на тлі проведеного лікування (з (43,2 \pm 0,3) до (49,6 \pm 0,4) нг/мл), що свідчило про активацію протизапальних імунних реакцій. При цьому в пацієнтів порівняльної групи показники ІЛ-4 знизилися в ході лікування з (49,6 \pm 0,4) до (38,9 \pm 0,2) нг/мл, що вказує на порушення імунорегуляторної функції й активацію імуно-запальних реакцій при ГАБЕЕ. Використання традиційних

методів лікування при цьому не дає очікуваного терапевтичного ефекту.

У пацієнтів основної та порівняльної груп деякі показники цитокінового профілю після лікування повною мірою не відновлювалися. Так, рівень ІЛ-6, як маркера гострої фази імунного запалення, зберігався високим у пацієнтів основної і порівняльної груп через кілька тижнів після проведеного лікування. Нормалізація цитокінового профілю затягувалася до 2-3 місяців. Відомо, що ІЛ-6 відіграє центральну роль у неспецифічній протівірусній імунній відповіді, поряд із ФНП- α та ІЛ-4 бере участь у процесах дозрівання антитілпродукуючих клітин, бере участь у продукції імуноглобулінів. Високий рівень ІЛ-6 у пацієнтів основної групи ($[62,3 \pm 0,4]$ нг/мл) корелював з підвищенням вмісту В-лімфоцитів ($[0,38 \pm 0,02]$ од. ОЩ) і концентрації IgG ($[12,3 \pm 1,2]$ од. ОЩ). Максимальне підвищення ІЛ-6 ми відзначали в пацієнтів з вираженими пірогенними реакціями: у 12 (14,6 %) хворих основної групи й у 9 (10,9 %) хворих порівняльної групи. У 21 (25,9 %) пацієнта із загальної кількості спостережень при підвищенні температури від 38,0 до 39,0 °C рівень ІЛ-6 збільшувався в середньому до 68,5 од. ОЩ. Зростання ІЛ-6 може свідчити про пригнічення Т-клітинної ланки імунітету і інтерферону-гамма, що значно послабляло протівірусний імунітет і підсилювало запальні реакції, як у зоні ураження, так і в організмі в цілому.

Відзначено також значне підвищення ІЛ-1 α . Так, до початку терапії у пацієнтів основної та порівняльної груп він підвищився до ($188,6 \pm 1,0$) і ($197,6 \pm 1,0$) од. ОЩ відповідно. Даний ІЛ синтезується кератиноцитами, що і пояснює його зростання при імуно-запальних процесах із залученням епідермісу. У пацієнтів основної групи зниження рівня ІЛ-1 було більш вираженим, ніж у пацієнтів порівняльної групи. Показники ІЛ-1 у пацієнтів основної групи до лікування склали ($188,6 \pm 1,0$) нг/мл, після лікування – ($108,6 \pm 1,1$) нг/мл (відзначено зниження на 80 нг/мл, 42,5 %), тоді як у пацієнтів порівняльної групи ці показники знизилися з 197,6 до 159,2 нг/мл відповідно (зниження на 38,6 нг/мл – 19,5 %).

У гострий період захворювання рівень ІЛ-4 був вищий за середні значення норми, як в основній ($[43,2 \pm 0,3]$ нг/мл), так і в порівняльній групах ($[53,3 \pm 0,8]$ нг/мл). У групі контролю він склав ($34,6 \pm 0,4$) нг/мл. Рання фаза активації ІЛ-4, що виявлялася підвищенням його на 26,8 % і 37,4 % (група А і Б), зумовлена посиленням цитокінпродукуючої функції макрофагів, моноцитів і Т-хелперів у гострий період герпес-асоційованого процесу. Незначне наростання рівня ІЛ-4 спостерігалось до 14-20-го дня захворювання у пацієнтів основної групи ($[44,1 \pm 0,3]$ нг/мл), тоді як у групі порівняння відзначено зниження даного показника до ($41,9 \pm 0,4$) нг/мл. Паралельно після лікування до 14-20-го дня захворювання спостерігали підвищення абсолютного рівня CD4 $^{+}$ і CD22 $^{+}$ у пацієнтів основної групи з ($0,41 \pm 0,03$) до ($0,44 \pm 0,04$) $\cdot 10^9$ /л і ($0,28 \pm 0,01$) до ($0,33 \pm 0,03$) $\cdot 10^9$ /л відповідно. У групі порівняння рівень CD4 $^{+}$ за аналогічний період знизився з ($0,43 \pm 0,02$) до ($0,40 \pm 0,04$) нг/мл, а рівень CD22 $^{+}$

підвищився з $(0,31 \pm 0,02)$ до $(0,34 \pm 0,01)$ нг/мл (табл. 7).

Таблиця 7 – Співвідношення ІЛ-4, ФНП- α з іншими показниками гуморального і клітинного імунітету

Показники	Основна група А $N_A=42$ Дні захворювання			Порівняльна група Б $N_B=40$ Дні захворювання			Конт- рольна група $N_B=40$
	1-5	14-20	30-40	1-5	14-20	30-40	
	До ліку- вання	Після лікування		До ліку- вання	Після лікування		
ІЛ-4 (нг/мл)	43,2 \pm 0,3	44,1 \pm 0,3	49,6 \pm 0,4	53,3 \pm 0,8	41,9 \pm 0,4	37,9 \pm 0,2	34,6 \pm 0,4
ФНП- α	74,9 \pm 0,9	54,4 \pm 0,3	33,4 \pm 0,2	69,9 \pm 0,9	60,7 \pm 0,5	56,3 \pm 0,2	18,3 \pm 0,3
CD4+ (10^9 /л)	0,41 \pm 0,03	0,44 \pm 0,04	0,58 \pm 0,04	0,43 \pm 0,02	0,40 \pm 0,04	0,46 \pm 0,04	0,59 \pm 0,03
CD22+(10^9 /л)	0,28 \pm 0,01	0,33 \pm 0,03	0,43 \pm 0,03	0,31 \pm 0,02	0,34 \pm 0,01	0,37 \pm 0,02	0,36 \pm 0,01
IgG (од. ОЩ)	12,3 \pm 1,2	14,9 \pm 0,7	13,8 \pm 1,2	13,2 \pm 0,8	12,93 \pm 0,5	14,1 \pm 1,4	9,16 \pm 0,9

Рівень імуноглобуліну G у перші два тижні захворювання у пацієнтів основної групи підвищився з $(12,3 \pm 1,2)$ до $(14,9 \pm 0,7)$ од. ОЩ, що збігалось з підвищенням ІЛ-4 до $(44,1 \pm 0,3)$ нг/мл за аналогічний період. У групі контролю показники IgG до 14-го дня захворювання, навпаки, трохи знизилися з $(13,2 \pm 0,8)$ до $(12,93 \pm 0,5)$ од. ОЩ, паралельно відзначено зниження рівня ІЛ-4 з $(55,3 \pm 0,8)$ до $(41,9 \pm 0,4)$ нг/мл. Таким чином, підвищення рівня ІЛ-4 збігалось з періодом активації гуморального імунітету. Однак функція ІЛ-4 опосередковано блокувати активність ФНП- α на ранніх етапах захворювання не реалізовувалась. Показники ФНП- α виявилися втричі підвищеними в перші дні захворювання, як в основній ($[74,9 \pm 0,9]$ нг/мл), так і в порівняльній групах ($[69,9 \pm 0,9]$ нг/мл), стосовно групи контролю ($[18,3 \pm 0,3]$ нг/мл).

Для оцінки активності ушкодження мембранно-клітинних структур було запропоновано коефіцієнт цитотоксичності (КЦТ), що розраховувався за формулою:

$$\text{КЦТ} = \frac{\text{ФНП-}\alpha(\text{нг/мл})}{\text{ІЛ-4}(\text{нг/мл}) \cdot \text{CD4}^+(\text{10}^9/\text{л})}$$

При $\text{КЦТ} \geq 3$ мають місце тяжкі цитопатичні ефекти, $\text{КЦТ} = 2,9-2$ – середньо-тяжкі цитопатичні ефекти, $\text{КЦТ} = 1,9-1$ – помірні цитопатичні ефекти, $\text{КЦТ} \leq 0,9$ – нормальне значення.

Визначення КЦТ при ГАБЕЕ дозволяє встановити вагу вірус-індукованих (автоімунних) цитопатичних ефектів і правильно обрати тактику лікування на ранніх стадіях захворювання (до періоду активних клінічних проявів). Було встановлено, що наростання КЦТ вище 3,0 указувало на виражені цитопатичні

ефекти в організмі хворого й інтенсивне ушкодження мембранно-клітинних структур. У разі, коли КЦТ знаходився в межах 2-3, інтенсивність цитопатичних ефектів оцінювалася, як середньотяжка, а при ЦКТ = 2-1 – як легка. В основній групі спостереження на ранніх етапах захворювання КЦТ становив:

$$74,9 / (43,2 \cdot 0,41) = 4,3.$$

У групі порівняння КЦТ дорівнював:

$$69,9 / (53,3 \cdot 0,43) = 3,1.$$

Таким чином, і в першій і в другій групах КЦТ був вищий за норму (4,3 і 3,1 відповідно) і вказував на високу активність запальних і цитопатичних ефектів на ранніх стадіях ГАБЕЕ. При цьому в групі порівняння значення КЦТ були трохи нижчими, ніж в основній групі, що пояснюється включенням в основну групу пацієнтів з більш важким перебігом ГАБЕЕ (16 пацієнтів із ЧРФ і схильністю до ССД). Серед пацієнтів основної групи з особливо тяжким перебігом і схильністю до ССД (16 осіб) середнє значення КЦТ досягло 5,1, здебільшого за рахунок значного підвищення ФНП- α (до 97 нг/мл). Підвищення цитопатичних ефектів у цій групі пацієнтів вимагало більш інтенсивної гемосорбційної терапії, кількість призначених процедур плазмаферезу сягала 5–7. Розрахунок КЦТ після початку лікування пацієнтів основної групи (до (14 ± 3) дня захворювання) показав значне його зниження:

$$54,4 / (44,1 \cdot 0,44) = 2,8.$$

Більшості пацієнтів основної групи за зазначений період було проведено від 2 до 3 процедур плазмаферезу, що, очевидно, і сприяло дворазовому зниженню КЦТ до 2,8. У групі порівняння, де не використовувалися гемосорбційні методи лікування, КЦТ зберігався високим:

$$60,7 / (41,9 \cdot 0,40) = 3,6.$$

У даній групі пацієнтів до 14-го дня захворювання значення КЦТ (3,6) відповідало середньотяжкому варіанту цитотоксичності, що поєднувався з несприятливим клінічним перебігом ГАБЕЕ. Високий рівень ФНП- α (до $(60,7 \pm 0,5)$ нг/мл) і посилення активності прозапальних цитокінів у групі порівняння пов'язані з низькою ефективністю традиційних методів лікування і збереженою автоімунною агресією.

При розрахунку КЦТ в основній групі спостереження (до 30-го дня захворювання) відзначено зниження даного показника до значень норми:

$$33,4 / (49,6 \cdot 0,58) = 1,1.$$

Ці хворі одержували комплексну терапію з використанням специфічних імуноглобулінів у поєднанні з 3-5 процедурами мембранного плазмаферезу, що дозволило, як видно з розрахунків, цілком усунути вірус-індуковані цитопатичні ефекти. Стабілізація КЦТ, рівнів ФНП- α , ІЛ-4, CD4+ може свідчити про зменшення ризиків рецидивування герпес-індукованих автоімунних процесів. У пацієнтів порівняльної групи показники КЦТ до 30-го дня захворювання знизилися незначно:

$$56,3 / (37,9 \cdot 0,46) = 3,0.$$

Незважаючи на зникнення клінічних проявів ГАБЕЕ до 30-го дня захворювання, у пацієнтів порівняльної групи зберігалася висока активність герпес-індукованих імуно-токсичних реакцій, у тому числі пов'язаних з ушкодженням клітинних структур. Підвищення КЦТ (3,1; 3,6; 3,0) розцінювалось як необхідність подальшої детоксикаційної та імунорегуляторної терапії у пацієнтів групи порівняння.

Отримані результати свідчать про необхідність посилення профілактичних заходів та епідеміологічного нагляду за ГАЗ на локальному і загальнонаціональному рівні. Для покращення ранньої діагностики герпетичної інфекції був розроблений алгоритм, покликаний забезпечити доступ інформації та роз'яснювальну роботу в групах ризику. Для оцінки поширеності герпетичної інфекції, її ускладнень і наслідків конче необхідний регулярний збір достовірних даних. Це спонукатиме органи охорони здоров'я та суспільні організації на регіональному та національному рівнях до залучення додаткових ресурсів для профілактики герпес-асоційованої патології. При профілактичних обстеженнях населення на наявність маркерів інфекції, спричиненої ВПГ, і ознак ГАЗ слід чітко дотримуватися уніфікованого алгоритму з наступним проведенням відповідних заходів (рис. 4). Необхідно організувати охоплення різних груп населення, особливо декретованих контингентів та груп ризику. Залучення статевих і побутових контактів слід проводити шляхом коректного запрошення і надання можливостей безкоштовного консультування, лабораторного обстеження та лікування. У цьому зв'язку скринінг на герпес-асоційовану патологію, а також супресивна терапія валацикловіром (за показаннями) є важливим елементом як індивідуальної, так і суспільної профілактики ГВІ і пов'язаних з нею захворювань в популяції.

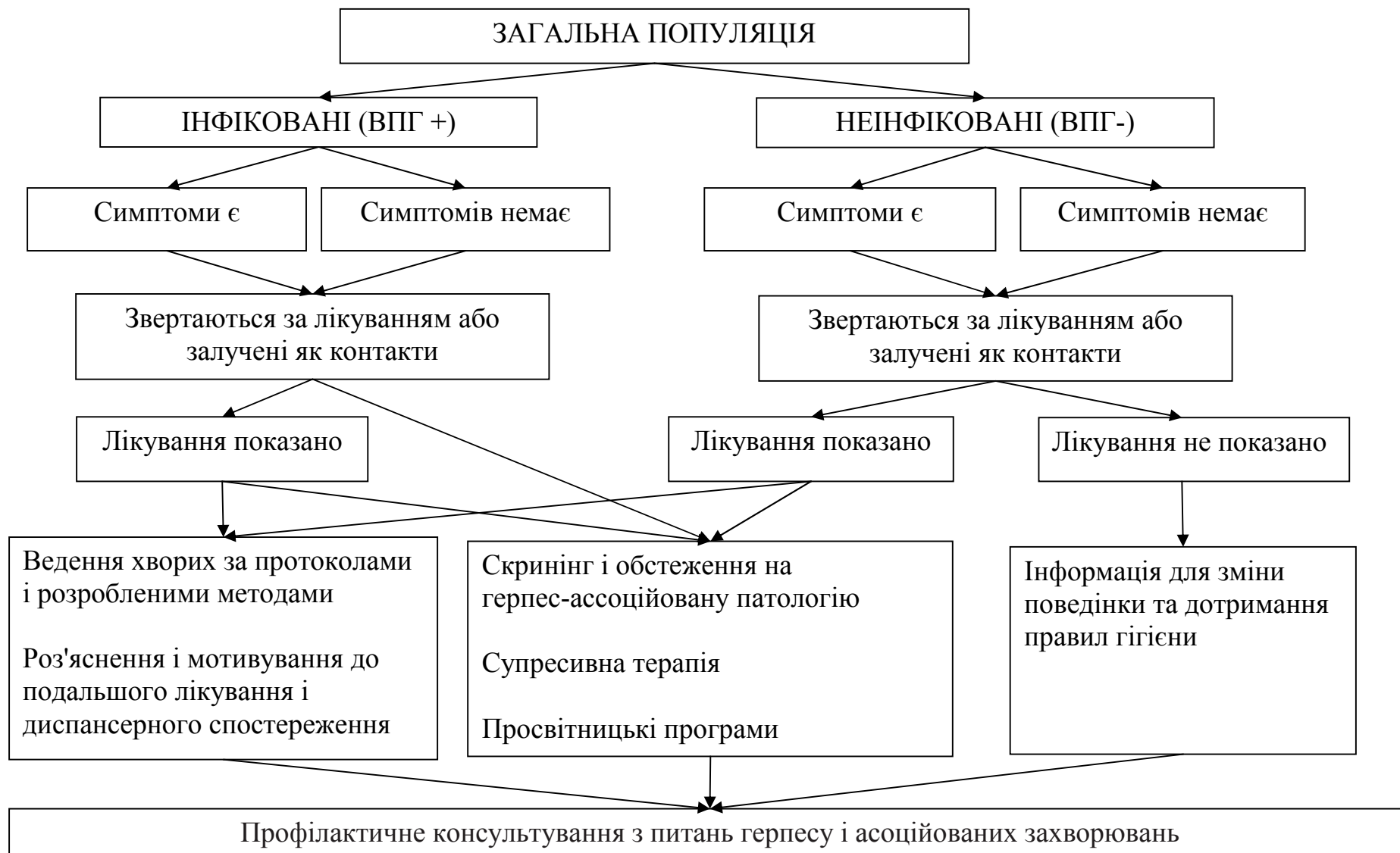


Рисунок 4 – Блок-схема ведення пацієнтів при обстеженні на наявність ВПГ і ГАЗ

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукової проблеми сучасної дерматовенерології – підвищення ефективності діагностики, лікування, профілактики і реабілітації хворих на дерматози, що асоційовані з вірусами простого герпесу (БЕЕ, ГЕК), на підставі нових даних про їх епідеміологію, клініку, морфогенез та імунопатогенез.

1. Висока поширеність генітального і екстрагенітального герпесу та пов'язаних з ним захворювань, відсутність систематичного обліку (екстрагенітальні форми герпетичної інфекції не підлягають обліку на території України), хронічний, рецидивуючий характер перебігу з тяжкими ускладненнями, недостатня вивченість механізмів патогенезу, негативні соціальні наслідки, а також недоліки в наданні медичної допомоги роблять проблему діагностики, лікування і профілактики герпес-асоційованих дерматозів (БЕЕ, ГЕК) актуальною для науки і практики та диктують необхідність її глибокого і всебічного вивчення.

2. Інфікованість ВПГ типів 1 і 2 та захворюваність на клінічно активні форми герпетичної інфекції досить високі в Україні (генітальний герпес – 25,7 на 100 000 населення), у тому числі в Одеській області (генітальний герпес – 31,8 на 100 000; лабіальний герпес з 2007 по 2011 р. – 1492 випадки). Простежується клініко-епідемічний та етіологічний зв'язок між генітальними, лабіальними та іншими формами типової ГВІ і БЕЕ, ГЕК. Так у 2009–2011 рр. на фоні зростання лабіального герпесу на 19,6 % спостерігалось зростання БЕЕ на 23,9% і ГЕК на 55,6 %. Рецидивуючий герпес частіше виявлявся клінічно за 3-5 днів до активації ГАБЕЕ. У значній кількості хворих відзначаються атипівні форми герпесу (генітального – 13,4 % і екстрагенітального – 46,5 %). ГАБЕЕ у 47,6 % розвивалася на тлі активації генітальних форм герпесу, а у 52,4 % – на тлі екстрагенітальних форм.

3. ГАБЕЕ має два періоди розвитку – продромальний (період активації герпесвірусного процесу) і бульозний (період розпалу), що часто маніфестують у вигляді неспецифічних проявів. Генітальні форми герпесу сприяють більш швидкому й агресивному початку ГАБЕЕ. У 19,5 % хворих на БЕЕ трансформувалася в розповсюджену часто рецидивуючу форму. У 13,4 % випадків герпетична інфекція ускладнювалася герпес-асоційованою радикулопатією. Розроблено клінічний алгоритм, що дозволяє диференціювати герпетичну радикуломіопатію від попереково-крижового радикуліту і пухлин хребта. У 6,1 % спостерігалися атипівні форми ГАБЕЕ. Хибнопозитивний симптом Нікольського дозволяє на ранніх стадіях захворювання знайти пацієнтів з найбільш несприятливим перебігом і високим ризиком дисемінації процесу.

4. Висока частота маркерів герпесвірусів при ГАБЕЕ свідчить про їх етіологічну роль. Усього ДНК ВПГ-1 і/або -2 за допомогою ПЛР було виявлено у 81,7 % хворих. З них ДНК ВПГ-1 з осередків ураження було виявлено у 40,2 % хворих на ГАБЕЕ, ВПГ-2 – у 29,3 %. Специфічні Ig G антитіла до *Herpes simplex virus I* і/або *II* виявлено у 84,1 % обстежених, специфічні Ig M антитіла

– у 70,7 %. В основній групі рівень Ig G і Ig M до ВПГ-1 і/або ВПГ-2 до лікування склав відповідно 2,7 і 2,8 од. ОЩ, після лікування – відповідно 4,3 і 3,6 од. ОЩ. У контрольній групі рівні Ig G і Ig M до ВПГ-1 і/або ВПГ-2 були вірогідно нижчими і склали відповідно 2,1 і 1,7 од. ОЩ. Одноразове дослідження Ig G не дозволяє визначити клінічний статус пацієнта – необхідне динамічне спостереження за наростанням титрів парних сироваток. Визначення серологічних і генетичних маркерів герпесвірусів при БЕЕ або атипичних везикульозних висипаннях дозволяє визначити етіологію захворювання і допомагає у виборі терапевтичної тактики.

5. Показано, що ВПГ-1 і -2 безпосередньо ушкоджують епітеліоцити при ГАБЕЕ. Також має місце ушкодження тканин, що пов'язане з імунною реакцією на вірусні антигени. При гістологічному дослідженні ідіопатичної та герпесасоційованої БЕЕ показано, що на ранніх стадіях захворювання (2-3-тя доба) істотних розходжень між ГАБЕЕ та ІБЕЕ немає. Спостерігається внутрішньо- і субепідермальний набряк, розрив міжклітинних внутрішньоепідермальних зв'язків на рівні базального і шипуватого шарів епідермісу, формування дрібних кистоподібних порожнин. До 4-5-го дня захворювання ГАБЕЕ набуває ряд відмінностей від ІБЕЕ – переважання набряку, спонгіозу, дегенерації в зоні базальної мембрани. На 4-7-й день при ГАБЕЕ з'являються гігантські великоядерні клітини за типом „совиноного ока”. При ІБЕЕ відсутні клітини з великими ядрами. Пізніше (5-8-ма доба) негативну роль відіграє приєднання сапрофітної бактеріальної флори (нейтрофільна інфільтрація дерми і епідермісу, скупчення піококів). Електронно-мікроскопічне дослідження епідермісу виявило некроз епітеліоцитів, утрату внутрішньоклітинних ультраструктур і міжклітинних контактів. При ГАБЕЕ відзначено накопичення внутрішньоядерного хроматину в клітинах базального шару, частіше, ніж при ІБЕЕ спостерігалася збільшення ядер. Характерні гігантські клітини і клітини з вираженими гідропічними змінами. У базальному шарі епідермісу виявлено морфологічні структури герпесвірусів з наявністю капсиду і навколокапсидної оболонки.

6. Підтверджено високу ефективність розробленого методу лікування ГАБЕЕ, що полягає у використанні валацикловіру (500 мг 2 рази на добу, 15 днів), специфічного імуноглобуліну (імуноглобулін людини проти ВПГ-1 і ВПГ-2, два курси по 5 ін'єкцій через день), а також мембранного плазмаферезу (об'єм плазми до 1 % від маси тіла або 600–900 мл; при важких формах – 5–7 процедур, при середніх і легких формах – 4–5, перерва – 3–5 днів). Таке лікування дозволило прискорити розв'язання клінічних проявів ГАБЕЕ: епітелізація ерозій – на 1,4 дня, розв'язання ірис – на 2,9, гіперемії – на 2,8, епідермального набряку – на 2,1 дня. Також спостерігалася більш швидка позитивна динаміка (на 2-3 дні) з боку загальних симптомів (свербіж, лихоманка, слабкість, нейровегетативний синдром). Термін перебування хворих на ліжку скоротився на 1,7 ліжка-дня – з 11,4 (група порівняння) до 9,7 (основна група).

7. На ранніх стадіях ГАБЕЕ має місце наростання НК субпопуляції Т-лімфоцитів, що свідчить про стимуляцію імунопроліферативних реакцій.

Підвищення в периферичній крові ЦІК до 10,4 од. ОЩ у поєднанні з гіперімуноглобулінемією G (13,8 од. ОЩ) на ранніх стадіях ГАБЕЕ вказує на високий ризик розвитку автоімунних реакцій, що супроводжується пригніченням адгезивної здатності фагоцитів (0,74) і збільшенням лейкотоксичного індексу до 7,1. Застосування розробленого методу лікування сприяє зниженню токсичного навантаження на організм, зменшенню автоімунної активності, підвищенню індексу напруженості імунітету на 5–7-му добу лікування (з 3,72 до 4,1), що свідчить про поліпшення функції імунітету, у той час як у пацієнтів порівняльної групи цей показник не змінився (3,53 і 3,47). Вміст CD16+ клітин у пацієнтів основної групи досягав норми через 30 днів після комплексного лікування. У групі пацієнтів, що не одержали гемосорбцію та імуноглобулінотерапію, вміст CD16+ клітин перевищував норму ($0,42 \cdot 10^9/\text{л}$).

8. У хворих на ГАБЕЕ з вираженими пірогенними реакціями (38,5–39,0 °С) збільшувався рівень ІЛ-6 – 74,8 нг/мл. Вміст ФНП-α в основній і порівняльній групах на ранніх стадіях ГАБЕЕ втричі перевищував значення контрольної групи – 18,3 нг/мл, що вказує на зростання цитопатичної активності. Підвищення рівня ІЛ-4 збігалось з періодом активації гуморального імунітету. Рівень імуноглобуліну G до 14-го дня захворювання підвищувався з 12,3 до 14,9 г/л, що співпало з підвищенням ІЛ-4 з 43,2 до 44,1 нг/мл за аналогічний період. У пацієнтів з особливо важким перебігом ГАБЕЕ рівень ІЛ-4 не відрізнявся від показників контрольної групи, що свідчить про девіацію імунної відповіді. Збільшення ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-8 у розпал захворювання в основній і порівняльній групах – 74,9; 62,3 і 306,5 нг/мл, відповідно, і зниження у фазу реконвалесценції – 69,9; 51,7; 265 нг/мл, відповідно, вказує на позитивний прогноз при ГАБЕЕ.

9. Запропоновано програму профілактичних і організаційних заходів щодо діагностики, лікування і попередження дерматозів, які асоційовані з *Herpes simplex virus* I і II (БЕЕ, ГЕК). У даній програмі розглядаються алгоритми забезпечення індивідуальної і суспільної профілактики, діагностики і лікування. Пропонуються конкретні дії з боку дерматовенерологічної служби та інших суміжних спеціальностей щодо організації надання медичної допомоги населенню. Розроблено алгоритми лікувально-профілактичних заходів для боротьби з генітальним і екстрагенітальним герпесом і пов'язаними з ним захворюваннями. Наголошено на необхідності співробітництва з громадськими організаціями, що проводять санітарно-просвітню роботу, і приватними структурами, що надають медичну допомогу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Запольский М.Э. Герпесвирусные заболевания (альфа-, бета-, гамма-подгруппы): Монография / М.Э. Запольский. – Одесса : Фотосинтетика, 2010. – 270 с.
2. Запольский М.Э. Трехэтапный метод лечения генитального герпеса / М.Э. Запольский // Дерматология та венерология. – 1998. – № 5. – С. 67–69.

3. Запольский М.Э. Вирусы в дерматовенерологии. Современные методы лечения герпетической инфекции / М.Э. Запольский // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2004. – № 3 (14). – С. 66–69.
4. Лебедюк М.Н. Клинико-эпидемиологические особенности опоясывающего лишая. Определение эффективности препарата «Гевиран» в комплексной терапии этой патологии / М.Н. Лебедюк, М.Э. Запольский // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 1 (16). – С. 50–54. Дисертантом запропоновано методіку комплексної терапії хворих на герпес-асоційовані захворювання із застосуванням ацикловіру та імуномодуючих засобів.
5. Запольский М.Э. Современные методы воздействия на герпетическую инфекцию / М.Э. Запольский // Здоровье мужчины. – 2006. – № 1 (16). – С. 132-133.
6. Поражение слизистых оболочек при острых и хронических дерматозах. Опыт применения «холисала» / М.Э. Запольский, Л.П. Квитко, А.Г. Кольцова, А.И. Фролова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 4 (31). – С. 47–51. Дисертантом вивчено віддалені результати системної терапії хворих із вторинними імунологічними порушеннями.
7. Запольский М.Э. Атипичные формы рецидивирующего генитального герпеса. Эффективность терапевтических методов воздействия / М.Э. Запольский // Дерматологія та венерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 67–73.
8. Запольский М.Э. Герпетическая экзема Капоши. Особенности терапии и профилактики рецидивов заболевания / М.Э. Запольский // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 4 (39). – С. 42–45.
9. Лебедюк М.Н. Герпетическое поражение нервной системы / М.Н. Лебедюк, М.Э. Запольский, Ю.И. Горанский // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 2 (41). – С. 92–97. Дисертантом проведено аналіз клініко-діагностичних даних герпетичного ураження нервової системи і зроблено висновок про необхідність своєчасного консультування суміжними спеціалістами пацієнтів з дисемінованими герпетичними ураженнями.
10. Запольский М.Э. Влияние герпетической инфекции на развитие соматической патологии. Герпес-индуцированные заболевания / М.Э. Запольский // Дерматологія та венерологія. – 2012. – № 3 (57). – С. 24–27.
11. Запольский М.Э. Особенности терапии герпес-ассоциированной многоморфной эксудативной эритемы / М.Э. Запольский // Дерматологія та венерологія. – 2012. – № 4 (58). – С. 70–75.
12. Запольский М.Э. Маркеры вирусов простого герпеса при везикуло-буллезных повреждениях кожи / М.Э. Запольский // Дерматологія та

- венерологія. – 2013. – № 1 (59). – С. 23–26.
13. Мавров Г.И. Эпидемиология герпетической инфекции и герпес-ассоциированных заболеваний / Г.И. Мавров, М.Э. Запольский // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 2 (49). – С. 17–22.
 14. Мавров Г.И. Комплексный метод лечения больных многоформной экссудативной эритемой, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией с учетом клинических и лабораторных критериев / Г.И. Мавров, М.Э. Запольский // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3 (50). – С. 29–37.
 15. Мавров Г.И. Сравнительное гистологическое исследование герпес-ассоциированной и идиопатической многоформной экссудативной эритемы / Г.И. Мавров, М.Э. Запольский, Л.Л. Большаков // Дерматологія та венерологія. – 2013. – № 3 (61). – С. 5–15. Автором проведено порівняльне гістологічне дослідження герпес-асоційованої та ідіопатичної багатоморфної екссудативної еритеми.
 16. Запольский М.Э. Особенности иммуноцитокриного статуса у пациентов с герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемой / М.Э. Запольский // Дерматологія та венерологія. – 2013. – № 4 (62). – С. 25–33.
 17. Мавров Г.И. Особенности клинических проявлений генитальных и экстрагенитальных форм герпетической инфекции / Г.И. Мавров, М.Э. Запольский // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А. Торсуева. – 2013. – № 1 (30). – С. 113–121.
 18. Мавров Г.И. Влияние вирусов группы герпеса на развитие патологии нервной системы у дерматологических больных: обзор литературы и собственные наблюдения / Г.И. Мавров, М.Э. Запольский // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 5 (59). – С. 115–118.
 19. Мавров Г.И. Герпесассоциированная многоформная экссудативная эритема – клинические, анамнестические и лабораторные особенности / Г.И. Мавров, М.Э. Запольский // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2013. – № 1-4. – С. 7–12.
 20. Мавров Г.И. Макролиды как средство этиотропной терапии в дерматовенерологии / Г.И. Мавров, М.Э. Запольский // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 4 (51). – С. 25–29.
 21. Рецидивирующий генитальный герпес. Роль герпетической инфекции в развитии простатита / М.Э. Запольский, А.И. Фролова, Л.П. Квитко и др. // Здоровье мужчины. – 2013. – № 4 (47). – С. 125–128. Автором проведено обстеження і лікування хворих на генітальний герпес, встановлено роль цього захворювання в розвитку простатиту.
 22. Запольский М.Э. Комплексное противорецидивное лечение многоформной экссудативной эритемы, ассоциированной с вирусом простого герпеса / М.Э. Запольский // Вестник морской медицины. – 2013. – № 3 (60). – С. 24–

- 29.
23. Запольский М.Э. Многоморфная эксудативная эритема, ассоциированная с герпесвирусом. Эпидемиология и патогенетически обоснованная терапия / М.Э. Запольский // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 8 (57). – С. 52–56.
24. Пат. на корисну модель 86979 UA, МПК А61К31/00-47/00, А61К47/00. Спосіб лікування хворих на багатоморфну эксудативну еритему, асоційовану з герпесвірусною інфекцією / М.Е. Запольський, Г.І. Мавров; заявник і патентовласник ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМНУ”. – № u 201311248; заявл. 23.09.13; опубл. 10.01.14, Бюл. № 1.
25. Пат. на корисну модель 86980 UA, МПК G01N33/00. Спосіб оцінки ефективності лікування пацієнтів з герпес-асоційованою багатоморфною эксудативною еритемою / М.Е. Запольський, Г.І. Мавров; заявник і патентовласник ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМНУ”. – № u 201311249; заявл. 23.09.13; опубл. 10.01.14, Бюл. № 1.
26. Запольский М.Э. Роль вирусов в развитии кожной патологии / М.Э. Запольский // Актуальные вопросы дерматологии и гинекологии: Тез. докл. – Одесса, 2001. – С. 13–14.
27. Запольский М.Э. Особенности применения в дерматологической практике наружных стероидных средств / М.Э. Запольский // Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Сборник работ науч.-практ. конф., 20 июня 2003 г., Одесса. – Одесса, 2003. – С. 43.
28. Запольский М.Э. Наружные стероидные средства. Особенности применения в дерматологической практике / М.Э. Запольский // Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию Одесского обл. кожно-венерол. диспансера, 21-22 ноября 2003 г., Одесса. – Одесса, 2003. – С. 42–43.
29. Запольский М.Э. Особенности течения опоясывающего лишая. Комплексная терапия данной патологии с использованием протекфлазида / М.Э. Запольский // Ліки – людині: сучасні аспекти фармакотерапії: Матер. наук.-практ. конф. – Харків : НФаУ, 2004. – С. 56–58.
30. Запольский М.Э. Супрессивная терапия генитальной герпетической инфекции / М.Э. Запольский // Актуальные вопросы патологии кожи : Тез. докл. науч.-практ. конф., 14 октября 2005 г., Одесса. – Одеса, 2005. – С. 36–38.
31. Запольский М.Э. Особенности иммунного статуса у лиц, страдающих рецидивирующей герпетической инфекции / М.Э. Запольский // Актуальные проблемы дерматовенерологии и косметологии : Тез. докл. науч.-практ. конф., 2 ноября 2006 г., Одесса. – Одесса, 2006. – С. 23–24.
32. Запольский М.Э. Распространенность герпесвирусных инфекций среди населения, обзор литературных данных / М.Э. Запольский // Дерматовенерологія в проблемі сімейного лікаря : Матер. наук.-практ. конф., 30–31 березня 2006 р., Київ. – К., 2006. – С. 33–34.

33. Запольский М.Э. Хронический простатит, ассоциированный с герпесвирусной инфекцией / М.Э. Запольский // Актуальные вопросы патологии кожи и урогенитальных инфекций : V науч.-практ. конф., 26 ноября 2007 р., м. Одесса. – Одесса, 2007. – С. 26–27.
34. Запольский М.Э. Инаппарантные (бессимптомные) формы ВПГ 1-2 / М.Э. Запольский // ВИЧ-ассоциированные заболевания кожи и инфекции, передающиеся половым путем : Матер. науч.-практ. конф., 4 ноября 2009 г., Одесса. – Одесса, 2009. – С. 24–26.
35. Запольский М.Э. Маркеры герпесвирусов при экстрагенитальных формах герпеса и герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритеме / М.Э. Запольский // Від клінічних настанов до уніфікованих протоколів діагностики та лікування в дерматовенерології : Матер. наук.-практ. конф., 21–22 березня 2013 р., Київ. – К., 2013. – С. 33–34.
36. Многоморфная экссудативная эритема, ассоциированная с герпетической инфекцией / М.Э. Запольский, М.Н. Лебедюк, И.С. Фучижи, К.А. Борисова // Материалы 2-го Международного конгресса Евро-Азиатской Ассоциации Дерматовенерологов, 21-23 марта 2012 г., Москва. – Дерматолог. – 2012. – № 1 (3). – С. 96. Автором оцінено ефективність лікування хворих на багатоморфну екссудативну еритему із застосуванням ацикловірвмісних препаратів і мембранного плазмаферезу.
37. Запольский М.Э. Вирусные дерматозы: Методическое пособие / М.Э. Запольский. – Одесса : ВМВ, 2001. – 27 с.

АНОТАЦІЯ

Запольський М.Є. Захворювання шкіри, асоційовані з вірусами простого герпесу 1-го та 2-го типів (клінічні прояви, особливості патогенезу, лікування і профілактика). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМН України”, Харків, 2014.

Дисертацію присвячено дерматозам, що асоційовані з вірусами простого герпесу (багатоморфна екссудативна еритема, герпетична екзема Капоші). Висока частота виявлення ДНК герпесвірусів ($[81,7 \pm 4,3] \%$) свідчить про їх етіологічну роль. Специфічні Ig G антитіла до *Herpes simplex virus I i/або II* виявлено у $(84,1 \pm 4,3) \%$ обстежених. Показано, що вірус як безпосередньо ушкоджує тканини, так і провокує автоімунну реакцію. Електронно-мікроскопічне дослідження виявило некроз епітеліоцитів, втрату міжклітинних контактів, морфологічні структури вірусів. Виявлено дисбаланс цитокінів (фактор некрозу пухлини – α , інтерлейкін-1 α , -4, -6, -8, інтерферон- γ) Розроблено ефективний метод лікування (валацикловір – 500 мг 2 рази/добу, 15 днів, імуноглобулін проти герпесвірусів, два курси по 5 ін'єкцій, мембранний плазмаферез – 4–7 процедур). Запропоновано програму профілактичних заходів.

Ключові слова: *Herpes simplex virus* – 1, 2, герпетична екзема Капоші, багатформна ексудативна еритема, епідеміологія, клініка, морфологія, імунопатогенез, лікування, профілактика.

АННОТАЦІЯ

Запольский М.Э. Заболевания кожи, ассоциированные с вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов (клинические проявления, особенности патогенеза, лечение и профилактика). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – кожные и венерические болезни. – ГУ „Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины”, Харьков, 2014.

Диссертация посвящена дерматозам, ассоциированным с вирусами простого герпеса (многоформная эксудативная эритема, герпетическая экзема Капоши). Инфицированность герпесом и заболеваемость его активными формами высоки в Украине (генитальный герпес в 2011 г. – 25,7 случаев на 100 000 населения). Прослеживается клинико-эпидемическая и этиологическая связь между генитальными, лабиальными и другими формами герпетической инфекции и иммунозависимыми дерматозами. ДНК вируса герпеса была выявлена у (81,7±4,3) % больных из 82 больных многоформной эксудативной эритемой, анамнестически связанной с герпесом кожи и слизистых. Специфические IgG антитела обнаружены у (84,1±4,3) %; Ig M антитела – у (70,7±5,0) %. Герпес-ассоциированная многоформная эксудативная эритема имеет два периода развития: продромальный (период активации герпесвирусного процесса) и буллезный (период разгара). Ложноположительный симптом Никольского позволяет на ранних стадиях обнаружить пациентов с риском диссеминации. В (13,4±3,8) % случаев герпетическая инфекция осложнялась герпес-ассоциированной радикулопатией с поражением вегетативной нервной системы. Разработан клинический алгоритм, позволяющий дифференцировать герпетическую радикуломиопатию от пояснично-крестцового радикулита и опухолей позвоночника. При гистологическом и электронно-микроскопическом исследовании показано, что вирус герпеса не только непосредственно повреждает эпителиоциты, но и вызывает аутоиммунную реакцию, отслаивающую эпидермис. На ранних стадиях заболевания (2-3-е сутки) существенных различий между герпес-ассоциированной многоформной эксудативной эритемой и идиопатической многоформной эксудативной эритемой нет. К 4-7-му дню заболевания при герпес-ассоциированной эритеме появляются гигантские крупноядерные клетки по типу «совиного глаза». В базальном слое эпидермиса обнаруживаются морфологические структуры вирусов герпеса. Были выявлены пороговые значения иммунных нарушений при активации многоформной эксудативной эритемы, связанной с вирусами простого герпеса. В частности, дисбаланс некоторых цитокинов (фактор некроза опухоли – α , интерлейкинов-1 α , -4, -6, -8, интерферон- γ). На ранних стадиях имело место нарастание НК субпопуляции Т-лимфоцитов. Это свидетельствует о

вирус-опосредованной стимуляции иммунопролиферативных реакций. Повышение в периферической крови циркулирующих иммунных комплексов ($[10,4\pm 0,3]$ ед. ОП) в сочетании с гипериммуноглобулинемией G ($[13,8\pm 0,5]$ ед. ОП) указывало на высокий риск развития аутоиммунных реакций, что сопровождалось подавлением адгезивной способности фагоцитов ($0,74\pm 0,02$) и увеличением лейкотоксического индекса ($7,1\pm 0,2$). Разработан эффективный метод лечения герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы – валацикловир (500 мг 2 раза/сут., 15 дней); иммуноглобулин человека против ВПГ-1 и ВПГ-2 (два курса по 5 инъекций, через день); мембранный плазмаферез (объем плазмы 600–900 мл, 4–7 процедур). Этот метод лечения позволил ускорить: эпителизацию эрозий – на 1,4 дня, разрешение «ирис» – на 2,9, гиперемии – на 2,8, эпидермального отека – на 2,1 дня. Сроки пребывания в стационаре сократились на ($1,7\pm 0,1$) койко-дня. Применение разработанного метода лечения способствовало повышению индекса напряженности иммунитета на 5–7-е сутки лечения (с $3,72\pm 0,4$ до $4,1\pm 0,2$), что свидетельствует об улучшении функции иммунной защиты. У пациентов с тяжелым течением герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы уровень интерлейкина-4 существенно не отличался от показателей контрольной группы ($[43,2\pm 0,3]$ и $[34,6\pm 0,4]$ нг/мл, соответственно). Это свидетельствует о девиации иммунного ответа. Уровень иммуноглобулина G к 14-му дню заболевания повышался с ($12,3\pm 0,2$) до ($14,9\pm 1,7$) г/л, что совпало с повышением интерлейкина-4 с ($43,2\pm 0,3$) до ($44,1\pm 0,3$) нг/мл за аналогичный период. Увеличение фактора некроза опухоли – α , интерлейкина-6, интерлейкина-8 в разгар заболевания и снижение в фазу реконвалесценции указывает на положительный прогноз. Использование разработанного метода лечения, включающего аномальные нуклеотиды и гемосорбцию в сочетании с иммуноглобулинотерапией, позволяет стабилизировать иммунный ответ к 20–30-му дню заболевания. Предложена программа профилактических и организационных мероприятий по диагностике, лечению и предупреждению дерматозов, ассоциированных с *Herpes simplex virus* I и II (многоформная экссудативная эритема, герпетическая экзема Капоши). Разработаны алгоритмы лечебно-профилактических мероприятий для борьбы с генитальным и экстрагенитальным герпесом и связанными с ним заболеваниями.

Ключевые слова: *Herpes simplex virus* – 1, 2, многоформная экссудативная эритема, герпетическая экзема Капоши, эпидемиология, клиника, морфология, иммунопатогенез, лечение, профилактика.

ANNOTATION

Zapolsky M.E. Skin diseases associated with herpes simplex viruses of 1 and 2 (clinical manifestations, peculiarities of pathogenesis, treatment and prophylaxis). – The Manuscript.

The Dissertation for the Scientific Degree of the Doctor of Medical Sciences on a Specialty 14.01.20 – Skin and Venereal Diseases. – The State Establishment

“Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, 2014.

The Dissertation is devoted to dermatoses associated with herpes simplex virus (exudative erythema multiforme, herpes eczema Kaposi). The high incidence of herpesvirus DNA ($81,7 \pm 4,3\%$) shows their etiologic role. Specific IgG antibodies against *Herpes simplex virus* I and/or II were found in $84,1 \pm 4,3\%$ of patients. The virus directly damages tissue and triggers autoimmune response. Electron microscopic examination revealed necrosis of epithelial cells, loss of cell-to-cell contacts, intracellular morphological structures of viruses are observed. Significant imbalances of various cytokines concentrations were revealed (tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α , -4, -6, -8, interferon- γ). The effective treatment was proposed (valacyclovir - 500 mg 2 times a day, 15 days, immunoglobulin against herpesvirus, two courses 5 injections each, membrane plasmapheresis - 4-7 procedures). A prevention program of *Herpes simplex virus* prophylactics was suggested.

Key words: *Herpes simplex virus* - 1, 2, herpetic eczema Kaposi, exudative erythema multiforme, epidemiology, clinical features, morphology, immune pathogenesis, treatment, prevention.