

*М. Э. Запольский*

## **КОМПЛЕКСНОЕ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МНОГОМОРФНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА**

Областной кожно - венерологический диспансер, г. Одесса

**Реферат.** М. Э. Запольский **КОМПЛЕКСНОЕ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МНОГОМОРФНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА.** Герпес - ассоциированная полиморфная экссудативная эритема - заболевание, развивающееся на фоне активации герпетического процесса, проявляющееся характерными пятнисто-папулезными, буллезными высыпаниями в виде «мишени» на коже и слизистых оболочках. При сборе анамнеза и осмотре больного легко устанавливается взаимосвязь основного заболевания с обострением лабиального или генитального герпеса. Тяжелые формы полиморфной экссудативной эритемы рассматривают, как синдром Стивенса-Джонсона. Предложена методика лечения многоморфной экссудативной эритемы, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, включающая валацикловирсодержащие препараты, специфические противогерпетические иммуноглобулины, антигистаминные средства и мембранный плазмаферез

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

**Реферат.** М. Е. Запольский **КОМПЛЕКСНЕ ПРОТИРЕЦИДИВНЕ ЛІКУВАННЯ БАГАТОМОРФНОЇ ЕРИТЕМИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА.** Герпес - асоційована поліморфна ексудативна еритема - захворювання, що розвивається на тлі активації герпетичного процесу, та характеризується плямисто- папульозними , бульозними висипами у вигляді «мішені» на шкірі і слизових оболонках. При зборі анамнезу і огляді хворого легко встановлюється взаємозв'язок основного захворювання із загостренням лабіального або генітального герпесу. Важкі форми поліморфної еритема розглядають , як синдром Стівенса - Джонсона .Запропоновано методику лікування дагатоморфной ексудативної еритеми, асоційованої з герпесвірусною інфекцією, що включає валацікловір, специфічні протигерпетичні імуноглобуліни , антигістамінні засоби і мембранний плазмаферез.

**Ключові слова:** герпетична інфекція, герпес-асоційовані захворювання

**Summary.** M. E. Zapolskyi **PECULIARITIES OF THERAPY OF HERPES-ASSOCIATED MULTIFORM EXUDATIVE ERYTHEMA.** Herpes-associated polymorphic erythema - a disease that develops against the background of the process of activation of herpes, exhibit characteristic maculopapular, bullous eruptions in the form of a "target" on the skin and mucous membranes. When collecting medical history and examination, the patient is easily installed relationship with exacerbation of underlying disease or genital herpes labialis. Severe forms of polymorphic erythema treated as Stevens-Johnson syndrome. A method of multiform exudative erythema treatment, associated with a herpesvirus infection including medicines containing acyclovir, specific antiherpes immunoglobulins, antihistaminics, and membranous plasmapheresis, was offered. This method showed high performance at treatment of stable refractory forms of herpes-associated multiform exudative erythema.

**Keywords:** herpes infection, herpes-associated diseases

**Актуальность.** Заболевания, ассоциированные с вирусом простого герпеса, 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 [1,3,7].

Герпес-ассоциированная полиморфная экссудативная эритема - заболевание, развивающееся на фоне активации герпетического процесса, проявляющееся характерными пятнисто-папулезными, буллезными высыпаниями в виде «мишени» на коже и слизистых оболочках. При сборе анамнеза и осмотре больного легко устанавливается взаимосвязь основного заболевания с обострением лабиального или генитального герпеса. Тяжелые формы полиморфной экссудативной эритемы рассматривают, как синдром Стивенса-Джонсона.

Очевидно, образующиеся противогерпетические антитела и иммунные комплексы воспринимаются организмом как суперантигены, что запускает каскад иммунных реакций. Наблюдается отек дермы с периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами, нарушается целостность капиллярной сети дермы, в результате чего содержимое буллезных элементов приобретает геморрагический характер [2,4].

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 работы:** изучить эффективность комплексного метода лечения герпес-ассоциированной многоморфной эритемы.

**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 инфекцией. 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 валацикловирсодержащий препарат, специфические противогерпетические иммуноглобулины, антигистаминные средства, мембранный плазмаферез.

Все пациенты основной группы получали валацикловирсодержащий 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 мг в сутки.

Параллельно с валаацикловирсодержащими препаратами все пациенты основной группы получали антигерпетические иммуноглобулины. 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, 9].

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 (n-42) 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.

**Полученные результаты.** Перед проведением лечения у пациентов основной и сравнительной групп подробно собирался анамнез. В специально разработанных опросниках указывались данные о наличии сопутствующих заболеваний, хронических инфекционных процессов, аллергических реакций.

Таблица 1

**Наличие соматической патологии в группах наблюдения**

Данные анамнеза	Группа сравнения Ко-во больных (%)	Основная группа Ко-во больных (%)
Проводимые процедуры плазмафереза ранние	1 (2,5%)	2 (4,8%)
Сопутствующие сердечнососудистые 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, кардиомагнил, гепарин и др.)	3(7,5%)	2(4,8%)

Среди пациентов основной группы у 4 (9,5%) отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы (у 1- ишемическая болезнь сердца в стадии компенсации, у 3- гипертоническая болезнь, стадия ремиссии), у одного (2,4%) пациента выявлен сахарный диабет 2-го типа. Два пациента (4,8%) основной группы принимали поддерживающие дозы аспирина, при этом реологических нарушений крови, влияющих на процедуру плазмафереза, не выявлено.

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

Показатели	Контрольная группа	1 группа до лечения	2 группа до лечения	1 группа после лечения	2 группа после лечения
АСФ(109/л)	1,07±0,02	0,96±0,02	0,97±0,02	1,01±0,02	0,96±0,02
CD3+ (к/мл)	1378±112,3	1319±114,9	1302±132,4	1349±144,7	1311±132,1
CD4+(к/мл)	869±122,2	738±143,7	765±133,2	852±122,7	811±107,8
CD8+(к/мл)	523±112,4	543±137,7	558±123,8	520±154,9	547±145,7
IgG (г/л)	9,56±1,1	7,81±1,2	8,1±0,8	9,31,7±1,1	8,2±1,3
IgM (г/л)	1,87±0,6	1,34±0,4	1,31±0,3	1,36±0,9	1,34±0,3
ЛТИ (N6-7)	6,5±0,2	7,1±0,2	7,05±0,3	6,9±0,3	7,0±0,3
ИН (N1,5-4)	2,71±0,2	3,72±0,4	3,53±0,3	2,9±0,2	3,43±0,2
ЦИК(400НМ)	7,8±0,3	10,4,±03	9,9±0,2	9,1±0,2	9,8±0,3

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

*ЛТИ-лейко-токсический индекс*

*ИН-индекс напряженности*

*ЦИК-циркулирующие иммунные комплексы*

Основными критериями эффективности проводимой терапии являлись сроки эпителизации эрозий в очагах поражения, продолжительность межрецидивного периода, стабилизация иммунологических показателей (повышение адгезивной способности фагоцитов, снижение лейкотоксического индекса, индекса напряженности, уменьшение циркулирующих иммунных комплексов, стабилизация соотношения субпопуляции Т- и В-лимфоцитов), а также допустимая корреляция реологических свойств крови.

Полученные результаты свидетельствуют об иммунной дисфункции у пациентов первой и второй групп. До начала лечения в обеих группах отмечено снижение адгезивной способности фагоцитов, умеренное повышение индекса напряженности (3,72±0,4 и 3,43±0,3 соответственно) и лейкотоксического индекса (7,1±0,2 и 7,05±0,3).

Выявлено увеличение циркулирующих иммунных комплексов до лечения у пациентов первой группы (10,4,±03) и умеренное повышение данного показателя у пациентов второй группы (9,9±0,2). Наблюдалась сниженная адгезивная способность фагоцитов среди пациентов первой и второй групп (0,96±0,02 и 0,97±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±143,7), так и второй (765±133,2) группах по отношению к группе контроля (869±122,2).

После лечения отмечено улучшение иммунных показателей крови у больных первой и второй групп. Повышение адгезивной способности фагоцитов (АСФ) до 1,01±0,02(кл/мл) максимально приблизилось к показателям нормы - контрольной группы. Абсолютное содержание Т-хелперов (CD4+(кл/мл)) у пациентов первой группы повысилось до 852±122,7 (контрольная группа 869±122,2), отмечено снижение ЛТИ (6,9±0,3). При этом у пациентов группы сравнения ЛТИ сохранялся высоким и после лечения 7,0±0,3. Использование комплексной терапии у пациентов первой группы способствовало нормализации индекса напряженности (2,9±0,2), в то время как у пациентов второй группы, этот показатель после лечения изменился незначительно (3,43±0,2).

**Сроки эпителизации очагов поражения при использовании комплексной терапии герпес-ассоциированной МЭЭ**

Сроки эпителизации	5-6 день	7-8 день	9-10 день	11-12 день	13-14 день
Основная группа (40больных)	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%)

Эпителизация очагов поражения у 92,5% пациентов основной группы завершалась к 9-10 дню лечения. У пациентов 2 группы за этот период заживление эрозий наблюдалось лишь в 71,4% случаев. Необходимо также отметить, что у лиц получавших комплексную терапию уменьшалась частота осложнений связанных с присоединением пиококковой инфекции, регионарной лимфаденопатии, посттравматической гиперпигментации.

**Выводы** Использование экстракарпоральных методов лечения при герпес-ассоциированных заболеваниях позволяет нормализовать иммунные показатели и снизить риск развития аутоиммунных реакций. Предлагаемая комплексная методика терапии является эффективной при лечении устойчивых форм герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы. Разработка и клиническое внедрение новых оптимальных режимов плазмасорбции позволит повысить эффективность терапии аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с вирусом герпеса.

**Литература**

1. Адаскевич В. П. Неотложная дерматология// Москва, «Триада-фарм»,2001.-С.66-69.
2. Айзятюлов Р. Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек// Иллюстративное руководство. Киев, 2003, С.98-107.
3. Гарбузов Д. А., Федотов В. П. Влияние комплексной терапии на показатели иммунного статуса у женщин, больных сочетанной герпес-вирусной и кандидозной инфекцией// Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2005. №4(19).- С.73-75.
4. Воинов В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез.-СПБ, Эскулап, 2002-272с.
5. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека//Руководство для врачей. Санкт-Петербург, СпецЛит, 2006.- С.63-75.
6. Мавров И. И. Герпес-вирусная инфекция, клинические формы, патогенез, лечение// Руководство для врачей.-Харьков, 1998
7. Осипова Л. С., Матюха М. Т. Особенности течения постгерпетических осложнений и их лечение на современном этапе// Новости медицины и фармации. Киев, 2007.-№15(221), С.13-14.
8. Юшук Н. Д. Поражение нервной системы при герпетических инфекциях// Москва «Профиль», 2005, С.14-20.
9. Allsworth J.E., Lewis V. A., Peipert J.F.// Sex Transm. Dis. USA- 2008, Jul 2, P. 41.
10. Lawrence C. What constitutes successful therapeutic strategies for genital herpes?// Optimizing the management of genital herpes.-UK, British Library, 2000.-№11, P.5.

Работа поступила в редакцию 22.08.2013 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования