

М.Э. Запольский, к.м.н.

Областной кожно-венерологический диспансер,
г. Одесса



К.м.н.
М.Э. Запольский

Многоморфная экссудативная эритема, ассоциированная с герпесвирусом. Эпидемиология и патогенетически обоснованная терапия

В последние десятилетия отмечается значительный рост распространенности герпесвирусных инфекций (ГВИ), обусловленный неблагоприятной экологической ситуацией, глобальным ухудшением иммунного статуса населения, увеличением количества ВИЧ-инфицированных, резистентностью герпесвирусов (ГВ) к ацикловирсодержащим препаратам [3, 6, 15].

Сегодня доказана способность ГВ существовать в ассоциации со многими другими вирусными и бактериальными агентами, что способствует индуцированию их патогенных свойств. В результате исследований, например, доказана ведущая роль ассоциации вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) и вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки, рака предстательной железы [5, 9, 10, 13].

Ассоциация ВПГ-2, цитомегаловируса (ЦМВ) и токсоплазмы оказывает негативное влияние на течение беременности и родов. Не вызывая особых расстройств здоровья у женщин, ГВ и токсоплазма проникают через плаценту и вызывают тяжелые поражения у плода и новорожденного [11]. М.И. Кудашов и соавт. [20] доказали, что у родившихся через инфицированные ВПГ-2 родовые каналы риск заражения составляет 40–60%. Кроме того, среди инфицированных новорожденных, родившихся у матерей с первичной формой генитального герпеса, риск смерти или развития значительных неврологических последствий достигает 50% [11]. Установлено, что дети, перенесшие врожденную ГВИ, в большинстве случаев остаются инвалида-

ми из-за необратимых изменений в центральной нервной системе и внутренних органах [11].

По мнению некоторых авторов, от 30 до 50% пациентов кожно-венерологического диспансера являются скрытыми носителями ГВ. Исследование секрета предстательной железы у 57 мужчин молодого возраста с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов выявило у 39 (68,4%) из них специфический маркер ВПГ, у 41 (71,9%) – маркеры ЦМВ, у 15 (26,3%) – сочетание вирусов [20]. Бессимптомное (субклиническое) течение ГВИ представляет угрозу инфицирования полового партнера, в процессе репликации вирус может инфицировать половые клетки, нарушать сперматогенез, что, в конечном счете, проявляется нарушением генетического аппарата. Не исключено также встраивание вирусной ДНК в генетический аппарат гамет [20].

Нейротропность большинства ГВИ способствует развитию тяжелых поражений нервной системы: герпетических энцефалитов, менингитов, ганглионевритов, миелитов, постгерпетических невралгий, полирадикулоневропатий и др. [7, 14].

Единой концепции в понимании характера иммунных нарушений при ГВИ до настоящего времени нет. Сохраняющиеся пожизненно вируснейтрализующие антитела, несомненно, препятствуют распространению вируса, но не устраняют патогенного воздействия вируса на организм человека в целом. Как показывает практика, количество вируснейтрализующих антител

не всегда коррелирует с истинной картиной герпетического процесса и возможностью его последующего прогрессирования [4, 17, 19].

Большой интерес представляют исследования последних десятилетий, посвященные изучению герпесассоциированных заболеваний, при которых ГВ рассматривается как пусковой фактор в развитии патологического процесса.

Продолжается изучение атеросклерозирующего действия ГВ, где ВПГ-1 и ВПГ-2 выступают как возможные кофакторы атеросклеротических изменений сосудов. Например, один из подвидов ГВ – вирус болезни Марек птиц – способствует развитию у последних атеросклероза в злокачественной форме. Механизм герпесиндуцированного атеросклеротического процесса связывают со способностью ГВ повреждать эндотелий сосудов. Повышение вирусной нагрузки на сосудистую стенку при активации ГВИ приводит к эндотелиальной дисфункции и запуску реакции ответа на повреждение. Эндотелий изменяет свой заряд, моноциты при этом продвигаются под эндотелий и превращаются в макрофаги. Макрофагальные клетки активно поглощают окисленные липопротеиды низкой плотности и постепенно превращаются в пенные клетки, которые выделяют хемотаксические вещества, притягивающие новые моноциты. Таким образом, формируется патологический круг, приводящий к росту атеросклеротической бляшки [1, 2, 16].

Накопление в организме герпесвирусных экзо- и эндотоксинов, продуктов воспаления и тканевой деструкции создает благоприятный фон для развития аутоиммунных заболеваний. Большое значение уделяют герпесиндуцированному аутоиммунному компоненту при синдроме Стивенса–Джонсона, многоморфной экссудативной эритеме (МЭЭ), злокачественной миастении, рассеянном склерозе, синдроме Гийена–Барре, IgM-демиелинизирующей полинейропатии, мультифакторной моторной нейропатии, воспалительных миопатиях [8, 18].

Герпесассоциированная МЭЭ (ГМЭЭ) представляет собой полиэтиологический синдром, протекающий как острый дерматоз. 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, в результате чего содержимое буллезных элементов часто приобретает геморрагический характер. ГМЭЭ в большинстве случаев имеет рецидивирующее течение, периоды обострения заболевания, как правило, совпадают с активацией герпетического процесса. У большинства пациентов на красной кайме губ или в аногенитальной области обнаруживаются герпетические везикулы, постгерпетические корочки, пигментации. В 60% случаев заболевание развивается под влиянием ВПГ-2, в остальных – ВПГ-1 (рис. 1, 2).

Герпетическая экзема Капоши (ГЭК) – герпесиндуцированный процесс, проявляющийся экземоподобными высыпаниями и общетоксическими симптомами. Причиной диссеминации ГВИ является сенсibilизация организма, снижение сопротивляемости на фоне длительно протекающих хронических дермато-

зов (атопический дерматит, экзема, ихтиоз, болезнь Дарье, себорейный дерматит, пузырчатка, пемфигоид, лимфома и др.). ГЭК следует рассматривать как инфекционно-аллергический процесс. В данном случае имеет место распространение вируса из единичных очагов поражения (лабиальный, назальный, глоточный, генитальный и т. д.) на обширные участки кожи, скомпрометированной аллергическим или аутоиммунным процессом. При воздействии провоцирующих факторов на кожу пациента с атопией происходит активация кожного процесса, в данном случае в качестве триггерного фактора выступает вирус герпеса (рис. 3).

Материалы и методы исследования

Нами проведен анализ заболеваемости ГВИ, ГМЭЭ и ГЭК на территории г. Одесса и Одесской области за период 2007–2011 гг. Отмечено увеличение частоты лабиального герпеса (ЛГ) и герпесассоциированных заболеваний в 2008, 2009, 2010 г. и снижение – в 2007, 2011 г.; данные представлены на рис. 4. Пик заболеваемости среди наших пациентов приходился на 2009 и 2010 г. – 364 (24,4%) и 382 (25,6%) случаев соответственно, снижение отмечено в 2011 г. – 238 (15,9%) случаев. Рост частоты ЛГ совпадает с ростом количества герпесассоциированных заболеваний. Так, в этот же период наблюдается рост количества ГМЭЭ с 51 до 67 случаев и ГЭК – с 12 до 27 случаев (см. рис. 4).

ГМЭЭ протекала с высокой активностью и склонностью к диссеминации. При этом характерные бул-



Рис. 1. Типичная локализация ГМЭЭ (на нижней губе видны герпетические везикулы в стадии обратного развития)



Рис. 2. ГМЭЭ, развившаяся на фоне рецидива генитального герпеса

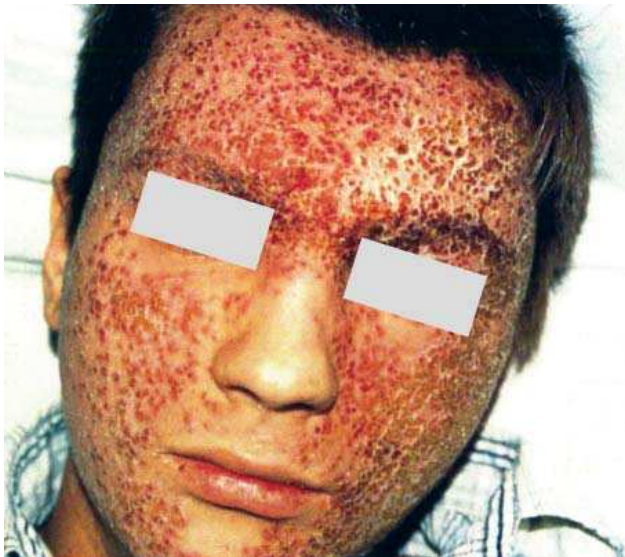


Рис. 3. ГЭК на фоне atopического дерматита

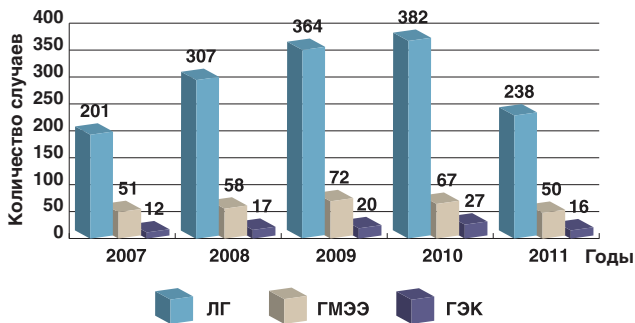


Рис. 4. Выявленные случаи ЛГ, ГМЭЭ и ГЭК в г. Одесса и Одесской области за период 2007–2011 гг.

лезные элементы локализовались в непосредственной близости от герпетических очагов (см. рис. 1, 2). Степень тяжести ГМЭЭ определяли в зависимости от интенсивности поражения слизистых оболочек, количества и размера буллезных элементов, наличия воспаления, экссудации в очагах поражения, нарушения общего состояния (табл. 1).

За период 2007–2011 гг. в Одесской области было зарегистрировано 298 случаев МЭЭ; из них у мужчин – 141 (47,3%), у женщин – 157 (52,7%). В подавляющем большинстве случаев заболевание характеризовалось легкой или средней степенью тяжести: 179 (60,1%) и 64 (21,5%) случаев соответственно. Среднетяжелое течение МЭЭ отмечено у 32 (10,7%) пациентов, тяжелое – у 23 (7,7%; рис. 5).

Из 289 пациентов, находившихся под наблюдением по поводу МЭЭ, у 218 (75,4%) заболевание развилось на фоне острой либо рецидивирующей хронической ГВИ. Диагноз ГВИ был установлен на основании результатов ПЦР при обследовании буллезных элементов.

У пациентов с легким течением МЭЭ (179 больных) в анамнезе преобладали лабиальные формы герпеса – 134 (74,8%); с тяжелыми формами МЭЭ (23 больных) – процесс, как правило, развивался на фоне генитальных форм герпеса: 17 (73,9%). Тяжелые формы заболевания в основном наблюдались у лиц наиболее сексуально активного возраста – 22–35 лет.

Таблица 1. Критерии определения степени тяжести ГМЭЭ

Степень тяжести	Легкая	Средняя	Средне-тяжелая	Тяжелая
Количество буллезных элементов	3–5	6–15	16–25	>25
Поражение слизистой оболочки полости рта	1–2	3–5	6–8	>8
Поражение слизистой оболочки гениталий	1–2	3–5	6–8	>8
Размер буллезных элементов, см	0,3–0,5	0,6–0,8	0,9–1,0	>1,0
Повышение температуры тела, °C	37,0–37,5	37,3–38,0	38,0–39,0	>38,5
Поражение складок	Нет	Нет	Нет	Да



Рис. 5. Распределение МЭЭ в зависимости от степени тяжести заболевания (%)

Чрезвычайно актуальным сегодня является поиск новых методов терапии герпесассоциированных заболеваний, этиопатогенетически направленных не только на устранение рецидивов, но и на снижение аутоиммунной сенсibilизации организма в целом.

В нашей клинике накоплен многолетний опыт применения ингибиторов вирус-специфической ДНК-полимеразы и, в частности, протеин-флавоноида в гликозилированной форме – Протефлазида. Данный препарат используется дерматовенерологами, гинекологами, урологами Украины как эффективное средство лечения генитальных и экстрагенитальных форм ГВИ, папилломавирусных инфекций, однако обоснованность его применения при герпесассоциированных заболеваниях изучена мало [9, 12].

Протефлазид был включен нами в схему лечения ГМЭЭ в связи со способностью флавоноидных гликозидов угнетать вирусную ДНК-полимеразу и тимидинкиназу в вирусинфицированных клетках. Кроме прямого противовирусного действия Протефлазида его положительной особенностью является активация выработки эндогенного α - и γ -интерферонов без развития иммунологической рефрактерности, нейтрализация продуктов перекисного окисления липидов, угнетение активности свободнорадикальных процессов [22]. Таким образом, Протефлазид проявляет противовирусную, иммунокорректирующую, антиок-

сидантную, детоксикационную активность, что чрезвычайно важно при аутоиммунных вирусассоциированных процессах.

Результаты исследования и их обсуждение

В группу исследования были включены 88 больных с МЭЭ; из них 58 пациентов, страдающих МЭЭ, ассоциированной с ГВИ, и 30 (группа сравнения) – с МЭЭ, не ассоциированной с ГВИ. Количество мужчин – 41 (46,6%), женщин – 47 (53,4%); возраст пациентов – от 18 до 53 лет. Пациенты, страдающие ГМЭЭ, были разделены на две группы: основную – 32 пациента и контрольную – 26 больных.

Нами проведен анализ частоты выявления ВПГ-1 и ВПГ-2 (методом ПЦР) из содержимого буллезных элементов у пациентов основной и контрольной групп. Результаты представлены в табл. 2.

Среди пациентов основной и контрольной групп ВПГ-1 и ВПГ-2 выявляли в 84,4 и 73,2% случаев соответственно, что еще раз подтверждает этиологическую роль ГВ в развитии герпесассоциированной патологии.

Основная группа (32 пациента) помимо традиционных методов терапии (антигистаминные средства, инфузионная дезинтоксикационная терапия, кишечные сорбенты, метиленовые красители, топические стероиды) принимала Протефлазид по схеме: по 5 капель 3 раза в день в течение 7 дней, после чего дозу увеличивали до 10 капель 3 раза в день в течение 3 мес. Кроме перорального применения Протефлазида пациентам основной группы назначали аппликации препарата на очаги поражения (чаще на слизистые оболочки) про-

должительностью 60 мин. Для приготовления аппликационного раствора использовали 2 мл Протефлазида и 20 мл физиологического раствора.

В контрольной группе (26 пациентов) применяли традиционные методы лечения ГМЭЭ без использования Протефлазида. Терапия включала антигистаминные препараты, средства инфузионной детоксикации, кишечные сорбенты, метиленовые красители, топические стероиды.

Эффективность лечения пациентов контрольной и основной групп оценивали с учетом скорости разрешения клинических проявлений МЭЭ, влияния терапии на частоту рецидивов заболевания. Кроме того, оценивали динамику показателей гуморального и клеточного иммунитета до и после лечения.

Как видно из табл. 3, эпителизация эрозий и буллезных элементов у 96,9% пациентов основной группы завершилась к 9–10-му дню лечения; среди пациентов контрольной группы за аналогичный период времени разрешение высыпаний наблюдалось лишь в 61,5% случаев. Из общего числа пациентов основной группы рецидивы ГМЭЭ в течение года отмечены у 12,5% больных, в контрольной группе – у 34,6%.

Под влиянием проведенного лечения Протефлазидом в основной группе определялось увеличение относительного количества CD3⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$). Положительные изменения происходили в иммунорегуляторных субпопуляциях Т-лимфоцитов. Нормализовалось относительное количество CD4⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$) при неизменном количестве CD8⁺-лимфоцитов, что свидетельствует о восстановлении распознавательной и иммунорегуляторной функции системы иммунитета при включении в схему лечения Протефлазида. В группе сравнения отмечалась лишь тенденция к нормализации показателей клеточного иммунитета ($p > 0,05$). Таким образом, проведенные лечебные мероприятия способствовали восстановлению функции Т- и В-клеточных звеньев системы иммунитета уже на 30-е сутки от начала лечения при включении в базисную терапию препарата Протефлазид (табл. 4). Результаты изучения влияния Протефлазида на гуморальное звено системы иммунитета приведены в табл. 4.

Таблица 2. Частота выявления ВПГ-1 и ВПГ-2 из очагов поражения при ГМЭЭ

Тип ВПГ	Основная группа (32 пациента)		Контрольная группа (26 пациентов)	
	Абс.	%	Абс.	%
ВПГ-1	10	31,2	7	26,9
ВПГ-2	15	46,9	10	38,4
ВПГ-1, -2	2	6,3	2	7,9
Не выявлен	5	15,6	7	26,9

Таблица 3. Сроки разрешения очагов поражения ГМЭЭ у пациентов основной и контрольной групп

Сроки эпителизации	5–6-й день	7–8-й день	9–10-й день	11–12-й день	13–14-й день
Основная группа (Протефлазид; n=32)	7 (21,9%)	15 (46,9%)	9 (28,1%)	1 (3,1%)	–
Контрольная группа (n=26)	1 (3,8%)	5 (19,2%)	10 (38,5%)	8 (30,8%)	2 (7,7%)

Таблица 4. Динамика иммунологических показателей до и через 30 дней после комплексного лечения ГМЭЭ с использованием Протефлазида

Показатели	Здоровые	Основная группа (Протефлазид; n=32)		Контрольная группа (n=26)		Достоверность
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
IgM, г/л	1,12±0,7	1,34±0,4	1,2±0,4	1,31±0,4	1,2±0,4	$p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05; p_3 \geq 0,05; p_4 \geq 0,05$
IgG, г/л	17,4±1,1	7,81±1,2	16,2±1,2	6,81±1,2	10,7±1,1	$p_1 \leq 0,05; p_2 \geq 0,05; p_3 \geq 0,05; p_4 \leq 0,05$
IgA, г/л	1,54±0,5	1,59±0,26	1,6±0,19	1,51±0,24	1,49±0,2	$p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05; p_3 \geq 0,05; p_4 \geq 0,05$
ЦИК, ед	9,8±0,5	24,5±0,4	10,5±0,4	23,7±0,4	19,1±0,4	$p_1 \leq 0,05; p_2 \geq 0,05; p_3 \geq 0,05; p_4 \leq 0,05$
CD3 ⁺ (10^9)	1,0±0,04	0,68±0,09	1,15±0,09	0,59±0,08	0,65±0,05	$p_1 \leq 0,05; p_2 \geq 0,05; p_3 \geq 0,05; p_4 \leq 0,05$
CD4 ⁺ (10^9)	0,5±0,02	0,85±0,1	0,54±0,01	0,85±0,01	0,79±0,01	$p_1 \leq 0,05; p_2 \geq 0,05; p_3 \geq 0,05; p_4 \leq 0,05$
CD8 ⁺ (10^9)	0,47±0,02	0,52±0,06	0,48±0,06	0,51±0,03	0,50±0,04	$p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05; p_3 \geq 0,05; p_4 \geq 0,05$

Примечание: p_1 – достоверная разница между показателями до и после лечения основной группы; p_2 – достоверная разница между показателями до и после лечения контрольной группы; p_3 – достоверная разница между здоровыми и пациентами основной группы после лечения; p_4 – достоверная разница между здоровыми и пациентами контрольной группы после лечения.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, использование базисной терапии с включением Протефлазида способствовало достоверному снижению содержания ЦИК ($p < 0,05$), увеличению содержания IgG ($p < 0,05$). Таким образом, включение Протефлазида в комплексную терапию ГМЭЭ сопровождалось нормализацией функциональной активности показателей клеточного и гуморального иммунитета, что подтверждалось достоверными изменениями показателей всех звеньев иммунитета по сравнению с таковыми до лечения. Все пациенты хорошо переносили терапию с использованием Протефлазида. Единичные побочные эффекты в виде диспепсических явлений у 2 (6,2%) пациентов не требовали отмены препарата и самостоятельно разрешались к 10–14-му дню лечения.

Выводы

1. Выявлена корреляционная связь между ростом рецидивирующих форм ГВИ, ГМЭЭ и ГЭК.

2. Использование Протефлазида при лечении ГМЭЭ является этиопатогенетически обоснованным в связи с прямым противовирусным эффектом препарата (угнетение вирусной ДНК-полимеразы и тимидинкиназы вирусинфицированных клеток), что клинически проявляется снижением частоты рецидивов ГВИ и герпесассоциированных заболеваний.

3. Применение Протефлазида при лечении ГМЭЭ обеспечивает иммунокорректирующий, антиоксидантный, детоксикационный эффект, что чрезвычайно важно при герпесиндуцированных аутоиммунных процессах.

4. Протефлазид хорошо переносится пациентами и не провоцирует развитие осложнений и клинически значимых побочных эффектов.

5. Возможность использования Протефлазида при других герпесиндуцированных процессах является перспективной и требует дальнейшего изучения.

Список литературы находится в редакции

ПРОТЕФЛАЗИД

Склад:

діючі речовини: 1 мл містить рідкий екстракт (1:1), одержаний із суміші трави Щучки дернистої (*Herba Calamagrostis epigeios L.*) та трави Війника наземного (*Herba Deschampsia caespitosa L.*), який містить не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин та не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на яблучну кислоту;

допоміжні речовини: етанол 96%.

Код АТС J05A X. Протівірусні засоби прямої дії.

Показання.

Препарат показаний:

- для лікування вірусних інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типів (герпетична екзема, герпетичний везикулярний дерматит, герпетичний гінгівостоматит та фаринготонзиліт, герпетичний менінгіт та енцефаліт, герпетичне захворювання очей, генітальний герпес);
- для лікування оперізувального герпесу (*Herpes zoster*);
- для лікування інфекцій, спричинених вірусом герпесу 4-го типу (вірус Епштейна–Барр) – гострої та хронічної активної форми;
- для лікування інфекції, спричиненої вірусом герпесу 5-го типу (цитомегаловірус);
- для комплексного лікування гепатитів В та С;
- для комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреоплазми тощо), у тому числі папіломавірусної інфекції;
- для лікування та профілактики грипу та інших ГРВІ;
- для комплексного лікування ВІЛ-інфекції та СНІДу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки.

Побічні реакції.

Застосування препарату, як правило, не зумовлює побічної дії. Спостерігалися поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів: біль у надчеревній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності цих симптомів необхідно приймати препарат через 1,5–2 год після їди). Можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3–10-й день терапії препаратом.

Алергічні реакції розвиваються рідко, головним чином у вигляді еритематозних висипань. У поодиноких випадках можливий головний біль. Ці явища зникали після корекції дози та режиму прийому препарату.

При лікуванні вірусних гепатитів у 10–15 % хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідше – рівня білірубину).

У пацієнтів із хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастро-езофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту).

Іноді можуть виникнути головний біль, загальна слабкість.

При місцевому застосуванні Протефлазиду можлива поява відчуття печіння, свербіжу, сухості шкіри, які зникають після зменшення концентрації препарату.