

УДК 616.53-00225-08-036.82:[616.523+616.33-002.4]

Н.О. ВолошинаБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ВУГРИ ВУЛЬГАРНІ НА ТЛІ
ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА
ІНФЕКЦІЇ ВІРУСІВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ****Ключові слова:** вульгарні вугри,
гелікобактерна інфекція, вірус
простого герпесу, лікування.**Резюме.** Наведені результати комплексного лікування хворих (n=134) на вугри вульгарні на тлі гелікобактерної інфекції та вірусів простого герпесу. Установлено, що призначення хворим на акне із гелікобактерною інфекцією засобів антигелікобактерної терапії з наступною імунореабілітацією тималіном суттєво покращує віддалені результати їх лікування. Застосування хворим на акне з реактивацією інфекції вірусу простого герпесу (типу 1/2) антивірусного засобу (інозину пранобексу) та тималіну покращує результати їх комплексного лікування при збереженні більш високого ризику рецидивів дерматозу порівняно з коморбідною Нр-інфекцією, що обґрунтовує більш тривалі курси антивірусної та імунomodуючої терапії таких хворих.**Вступ**

Оптимізація лікування хворих на вугри вульгарні (акне) є однією з актуальних та складних задач сучасної дерматології, що зумовлено високим рівнем захворюваності на акне, частими й тривалими рецидивами дерматозу, які супроводжуються зниженням дієздатності та погіршенням якості життя пацієнтів [1, 7, 8].

Причинами більш тяжкого клінічного перебігу акне на сучасному етапі вважають дисгормональні порушення підліткового та юнацького віку, наявність супутньої патології гепатобіліарної системи й кишечника, зміни мікробіоценозу шкіри, метаболічні та імунні розлади тощо [1, 8]. В останні роки є окремі повідомлення про роль супутньої гелікобактерної інфекції системи травлення у патогенезі акне [11, 12]. Водночас відзначають істотне значення вторинного імунodefіцитного стану організму за дії численних екзогенних та ендогенних чинників, які є причиною недостатніх результатів лікування акне й зростання частоти їх рецидивів, що обґрунтовує необхідність встановлення причин формування у хворих вторинного імунodefіцитного стану, зокрема визначення ролі інфекційних чинників, у тому числі й герпес-вірусної інфекції [2, 3, 4, 6].

Серед групи вірусних інфекцій віруси простого герпесу першого та другого типів [ВПГ 1/2] є найбільш поширеними, а їх клінічні прояви у дорослих осіб є, як правило, прихованими або малосимптомними типу таких неспецифічних ознак як синдром хронічної втоми, субфебрилітет неясного походження, міальгії, астено-депресивні прояви тощо [2, 10, 14]. Сучасні дослідження ві-

чизняних імунологів свідчать про наявність помірного, однак прогресуючого, популяційного зниження системного імунітету як причини частішого інфекційних процесів, а також більш агресивного перебігу герпес-вірусної інфекції [2, 4, 10]. При цьому встановлено, що інфекція ВПГ 1/2 часто маскується симптоматикою інших захворювань людини та нерідко виступає як тригер їх загострень, чи зумовлює торпідний характер перебігу та зниження результатів їх лікування [4].

Новітні досягнення в герпетології та імунології [3, 4] вказують на необхідність раннього виявлення фази реактивації вірусів простого герпесу з метою проведення активної противірусної та імунomodуючої терапії в складі комплексного лікування різних патологічних процесів, у тому числі й в шкірі. Саме цією концепцією ми керувалися при лікуванні хворих на акне із супутньою реактивованою інфекцією ВПГ 1/2.

Мета дослідження

Проаналізувати віддалені результати комплексного лікування хворих на акне на тлі інфекцій *Helicobacter pylori* гастроудоденальної локалізації та вірусів простого герпесу першого та другого типів.

Матеріал і методи

Проведено обстеження та лікування 134 хворих на акне віком від 18 до 29 років, серед яких 74 (55,2%) особи жіночої статі, решта 60 (44,8%) осіб - чоловічої статі. Ступінь тяжкості акне визначали згідно критеріїв Американської Академії дерматології (2011 р.), наведених у вітчизняних

публікаціях [7, 9]. Легку форму акне діагностовано в 11 (8,2%) осіб, середньої тяжкості - у 88 (65,7%), тяжку форму - в 35 (21,6%) пацієнтів. Давність дерматозу коливалася від 1,5 до 6 років. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб (донорів) подібного віку.

Верифікацію *Helicobacter pylori* (Hr) у хворих на акне здійснювали за допомогою дихального тесту з C13 міченою сечовиною (тест-система Helic, РФ), визначенням антитіл у крові до Hr або гістологічним методом у біоптатах слизової оболонки пілоричної частини шлунка, взятих під час фіброгастродуоденоскопії. Інфікованість ВПГ 1/2 встановлювали імуноферментним методом за виявленням сумарних антитіл до ВПГ 1/2 у крові за IgG (хронічний процес) та IgM (реактивація хронічного процесу), а також анамнестично уточняли наявність, частоту і тривалість герпетичної висипки на слизових оболонках і шкірі за останні два роки, а також оцінювали прояви неспецифічних ознак ВПГ 1/2 (хронічної втоми, міалгії тощо).

Хворим на вугри вульгарні проводили імунологічне дослідження крові з визначенням показників Т- і В-ланки системного імунітету та неспецифічної резистентності організму за стандартними методиками до початку лікування та через один і два місяці після завершення курсу терапії.

Статистичну обробку даних виконували методом статистичного аналізу з використанням комп'ютерної програми PAST Version 2,05 [2001]. Вірогідність різниці показників вважали при значеннях $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Внаслідок обстеження 134 хворих на вугри вульгарні у 44 (32,8%) осіб встановлено наявність Hr. При цьому слід зазначити, що клінічні прояви Hr-асоційованої гастродуоденальної патології були мінімальними, або в анамнезі чи первинній медичній документації зафіксовані епізоди гастродуоденальних захворювань (гастрити, гастродуоденіти), підтверджені ендоскопічно та ліковані в лікаря-гастроентеролога. Давність гастродуоденальної патології коливалася у межах 1-го - 5 років, з яких у поєднанні з акне 1 - 4,5 роки. Серед хворих на вугри вульгарні, інфікованих Hr, акне середньої тяжкості виявлено в 34 (77,3% від числа інфікованих осіб), тяжкі прояви дерматозу - в 10 (22,7% від числа інфікованих) пацієнтів. Перший етап лікування цих хворих включав застосування антигелікобактерних засобів (за Маастрихтським консенсусом IV, 2010 р.): інгібітор протонної помпи та два антибіотики - амоксицилін

(по 1,0 г двічі на добу) та кларитроміцин (по 0,5 г двічі на добу) впродовж 10 днів (при середньому ступеню тяжкості акне) та 14 днів (при тяжких формах акне) у поєднанні із стандартною терапією акне (адапален, бензоїлпероксид місцево; при тяжкій формі - додатково ретиноїди та препарати цинку) за Європейськими рекомендаціями [12, 15]. Після завершення антигелікобактерної терапії хворим на акне проводили імунокорецію шляхом призначення тималіну по 10 мг, через день, 7-8 ін'єкцій на курс при акне середньої тяжкості та 10-12 ін'єкцій на курс - при тяжких формах акне згідно виявлених у пацієнтів до лікування ступенів імунодефіциту за А.В. Карауловим [5].

Хронічну інфікованість ВПГ 1/2 за рівнем IgG серед 134 обстежених хворих на акне виявлено в 96 (71,6%) осіб, однак реактивацію ВПГ-процесу за показниками IgM встановлено лише в 36 (37,5%) з них. При цьому реактивовану форму ВПГ 1/2 спостерігали в 26 (74,3%) із 36 хворих на тяжкі форми акне та в 10 (11,4%) пацієнтів із акне середньої тяжкості, однак із часто рецидивуючим перебігом дерматозу. Встановлено, що персистуюча форма інфекції (за IgG) істотно не впливала на клінічні прояви акне, які були однотипними із симптоматикою дерматозу у хворих без інфекції ВПГ. У пацієнтів із легкими формами акне Hr і ВПГ-інфекцію виявлено не було. Із 61 хворого із персистентною формою інфекції ВПГ у 17 пацієнтів виявлено також Hr-інфекцію, яку лікували за вище наведеною схемою. Співставлення тяжких форм акне за коморбідної патології, асоційованої з Hr-інфекцією (10 осіб - 22,7% від числа інфікованих Hr) та коморбідної інфекції реактивованого ВПГ 1/2 (25 осіб - 71,4% від інфікованих ВПГ) показало, що реактивація ВПГ 1/2 у три рази частіше зумовлює тяжкі форми даного дерматозу порівняно з інфекцією Hr.

Також встановлено, що за наявності коморбідної реактивованої інфекції ВПГ 1/2 у хворих на акне відзначалися більш істотні зміни показників системного імунітету на початку першого етапу лікування (тривалістю 2 - 3 місяці) та торпідність регресу проявів акне до комплексної терапії з включенням антивірусних (інозину пранобекс упродовж 20-28 днів, залежно від ступеня тяжкості акне) та імунотропних засобів (тималін по 10 мг через день, 10-12 ін'єкцій), у зв'язку з чим тривалість першого етапу лікування акне у таких пацієнтів була на 2-3 тижні довшою. У хворих на акне, які на тлі базової терапії отримали курс тималіну, нормалізації показників системного імунітету наприкінці лікування не відбулося, через що після двотижневої перерви пацієнтам

призначали повторні (менш тривалі - 5-7 ін'єкцій) курси тималіну з наступним імунологічним контролем. Після настання нестійкої клінічної ремісії акне, згідно загальноприйнятих критеріїв (зменшення кількості елементів вугрової висипки більше, ніж на 50%, усунення запальних проявів залишкових акне та ознак себореї) [13], хворим рекомендували лише місцеву терапію із постійним застосуванням топічних засобів лікування акне.

Віддалені результати різних методів лікування вульгарних вугрів оцінювали за наступними критеріями: кількістю рецидивів акне впродовж року, вираженістю рецидивів, тривалістю стану клінічної ремісії. За даними анамнезу, у хворих на середньо тяжкої й тяжкої форми акне, які отримали стандартне лікування дерматозу, клінічний перебіг вугрової хвороби практично не змінився, характеризувався частими рецидивами (3-4 рази впродовж року) та короткими (2-3 місяці) ремісіями. Показники віддалених наслідків лікування впродовж одного року хворих на акне на тлі коморбідних Нр чи ВПГ 1/2 внаслідок застосування розробленого комплексного методу лікування та протирецидивної терапії наведено в таблиці.

Згідно даних, наведених у таблиці, призначення хворим на акне із коморбідною Нр чи ВПГ-інфекцією засобів антигелікобактерної терапії, протівірусних препаратів та імунотропного засобу тималіну сприяє вірогідному покращанню показників віддалених наслідків їх комплексного лікування, значення яких наблизилися до результатів лікування хворих на вугри вульгарні без інфекцій Нр чи ВПГ (група порівняння).

Аналіз причин рецидивів у групі хворих на акне на тлі Нр показав, що в більшості випадків рецидивів вони спостерігалися у тих пацієнтів, в яких не було досягнуто повної ерадикації Нр. За даними клінічних спостережень, характер клінічного перебігу акне у хворих після ерадикації Нр був подібним перебігу вугрової хвороби у пацієнтів без Нр-інфекції чи з наявністю персистентної форми ВПГ, при цьому клініка рецидиву в трьох випадках відповідала легкій формі акне і в поодиноких випадках [9] - середньотяжкій формі за початково її тяжкого перебігу дерматозу.

У групі хворих на акне на тлі реактивованої інфекції ВПГ відмічено рецидиви у 11 (30,6%) пацієнтів. Тривалість рецидивів акне на тлі інфекції ВПГ була практично в 1,5 раза довшою порівняно

Таблиця

Порівняльні дані віддалених результатів комплексного лікування хворих на акне з коморбідною Нр-асоційованою патологією гастродуоденальної ділянки чи реактивованою формою інфекції вірусів простого герпесу 1/2 типів упродовж року

Критерії ефективності лікування	Хворі на вугри вульгарні, n=134					
	з Нр-асоційованою гастродуоденальною патологією (основна група - 1) n ₁ =44		на тлі реактивованої форми інфекції ВПГ 1/2 (основна група - 2) n ₂ =36		без реактивованої інфекції ВПГ чи Нр (група порівняння) n ₃ =54	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кількість рецидивів у хворого	3,1±0,081	2,05±0,092 p<0,001	3,47±0,32 p ₁₋₂ <0,05	2,1±0,21 p ₁₋₂ <0,05	2,3±0,14 p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05	2,1±0,11 p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
Тривалість ремісій (міс.)	2,5±0,34	4,43±0,18	1,9±0,82* p ₁₋₂ <0,05	3,2±0,82* p ₁₋₂ <0,05	2,8±1,22 p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05	4,2±1,22 p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05

Примітки: 1. * – вірогідність різниці показників у хворих до і після лікування

2. p – вірогідність різниці показників у хворих різних груп

з рецидивами акне у хворих із супутньою Нр-інфекцією та, як і на попередньому етапі, відрізнялася торпідністю регресу висипки. Клініка рецидивів у 28 (77,8%) пацієнтів відповідала критеріям легкої форми акне, а у 8 (22,2%) - середньої тяжкості, проте тривалість лікування рецидивів не перевищувала 1,5 місяця. При дослідженні крові

таких хворих наприкінці лікування наявність антитіл до ВПГ 1/2 (за рівнем IgM, які є ознакою реактивації) виявлено не було, проте титри антитіл (за рівнем IgG) були підвищеними в 2,5-3 рази порівняно з показниками осіб контрольної групи, що можна розцінювати як ознаку неповноцінного завершення фази реактивації інфекції ВПГ. У цих

випадках пацієнтам на тлі базової терапії акне призначали імуноотропний засіб із вмістом ехінацеї (впродовж 15 - 20 днів).

Отримані дані щодо лікування хворих на акне певною мірою підтверджують загальнобіологічні закономірності реституції організму після антибіотикотерапії бактеріальних інфекцій з досягненням позитивних результатів лікування [2]. Однак за наявності супутніх герпес-вірусних інфекцій із складним механізмом їх паразитування в організмі хворих сучасна антивірусна терапія в поєднанні з імуноотропними засобами не завжди забезпечує надійні результати лікування [3, 4, 14]. Зниження імунологічної реактивності організму внаслідок впливу несприятливих екзо- та ендегенних чинників може призвести до латентної реактивації інфекції ВПГ та стати тригером загострення як соамтичних захворювань, так і шкіри [4, 10].

Слід також зазначити, що згідно одержаних нами результатів досліджень, супутня інфекція ВПГ спричиняє більш істотний негативний вплив на клінічні прояви, перебіг та результати лікування акне порівняно з супутньою інфекцією пілоричним гелікорбактером. Для вірогідної оцінки значення досліджуваних гелікобактерної й герпес-вірусної інфекції та розроблених методів лікування акне в попередженні виникнення рецидивів дерматозу впродовж року спостереження нами використано статистичний метод відношення шансів (OR), згідно якого ризик розвитку рецидивів в осіб групи порівняння (хворі на акне без Нр-інфекції чи на тлі персистентної форми ВПГ 1/2 інфекції) є мінімальною. Водночас у хворих на акне на тлі реактивованої форми ВПГ 1/2 інфекції ризик рецидиву є в рази вищим відносно хворих на акне з групи порівняння. Аналіз частоти загострень вугрової хвороби впродовж року в різних групах хворих показав, що загроза рецидивів акне у хворих, які отримали лікування з приводу реактивованої ВПГ 1/2 інфекції, в рази є вищою порівняно з пацієнтами із Нр-інфекцією. Метод відношення шансів підтверджує неоднозначність впливу інфекцій Нр та ВПГ 1/2 на клініку та результати лікування тяжких і середньотяжких форм вугрової хвороби та необхідність подальшого вдосконалення методів лікування даного дерматозу за наявності коморбідних вірусних інфекцій.

Висновки

1. У хворих на вугри вульгарні з тяжким та середньотяжким клінічним перебігом доцільно здійснювати скринінгові дослідження на наявність інфекцій *Helicobacter pylori* та вірусів простого

герпесу першого та другого типів за IgG (хронічний процес) та IgM (реактивація хронічного процесу) як причин тяжкості проявів акне.

2. Комплексне лікування хворих на акне із супутньою гелікобактерною інфекцією з призначенням антигелікобактерної терапії та наступної імунореабілітації тималіном суттєво покращує віддалені результати лікування таких пацієнтів - зменшує число і тривалість рецидивів та подовжує термін клінічної ремісії дерматозу.

3. Реактивація інфекції вірусів простого герпесу спричиняє більш виразний, ніж гелікобактерна інфекція, негативний вплив на клінічні прояви, перебіг та віддалені результати лікування акне, що обґрунтовує більш тривалі курси антивірусної та імуномодуючої терапії в комплексному лікуванні таких хворих.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо в пошуку й апробації нових антивірусних та імуноотропних засобів у комплексному лікуванні хворих на тяжкі та середньотяжкі форми акне на тлі реактивації інфекції вірусів простого герпесу.

Література. 1. Дерматологія, венерологія: підручник / Під ред. В.І. Степаненко. - К. : КІМ, 2012. - 848 с. 2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. 4е изд. - К.: Полиграф Плюс, 2010. - 552 с. 3. Дранник Г.Н. Химиотерапия герпетических инфекций / Г.Н. Дранник, Е.В. Свидро // *Thegaria*. - 2008. - № 2. - С. 16-19. 4. Казмирчук В.Е. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // *Укр. мед. часопис*. - 2012. - № 5 (91). - С. 94-105. 5. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. Учебное пособие для врачей. - М.: МИА, 2002. - 656 с. 6. Коган Б.Г. Епідеміологія, етіопатогенез, клінічні форми і сучасна терапія акне у жінок, раціональна тактика лікування акне середньої тяжкості (огляд літератури та власні дослідження) / Б.Г. Коган, Л.О. Наумова, В.І. Степаненко // *Укр. ж. дерматол., венерол., косметол.* - 2013. - № 2(19). - С. 127-136. 7. Коган Б.Г. Діагностика і моніторинг рецидивуючого герпесу шкіри та слизових оболонок у пацієнтів з вторинною імунологічною недостатністю герпесвірусного генезу / Б.Г. Коган, О.Є. Олійник // *Укр. ж. дерматол., венерол., косметол.* - 2010. - № 3(38). - С. 219-220. 8. Кутасевич Я.Ф. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни. / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова // *Укр. ж. дерматол., венерол., косметол.* - 2011. - № 3(42). - С. 66-72. 9. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання". 10. Ікулін Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. Руководство для врачей. - М.: Изд.ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 376 с. 11. Новоселов А.В. Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе алергодерматозов / А.В. Новоселов, В.С. Новоселов, Е.Ю. Буйденюк // *Доктор. ру.* - 2012. - № 4(72). - С. 37-42. 12. Ernando-Harder A.C. *Helicobacter pylori* Infection and Skin Disease / A.C. Ernando-Harder, N. Booken, S. Goerd [et al.] // *Esp. J. Dermatol.* - 2009. - Vol. 19, № 5. - P. 431-444. 13. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne / A. Nast, B. Dreno, V. Bettoli [et al.] // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol.* - 2012. - Vol. 26 (Suppl.1). - P. 1-29. 14. Fatahzadeh M., Schawartz R.A. Human herpes simplex virus infection: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management / M. Fatahzadeh, R.A. Schawartz // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2007. - Vol. 57, № 5. - P. 737-736. 15. Thiboutot D.M. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group / D.M. Thiboutot, H. Gollnix [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2009. - Vol. 60, № 5.

- P. 49-51.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ УГРЯМИ ВУЛЬГАРНЫМИ НА ФОНЕ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИИ ВИРУСОВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Н.А. Волошина

Резюме. Приведены результаты комплексного лечения больных (n = 134) угрями вульгарными на фоне хеликобактерной инфекции и вирусов простого герпеса.

Установлено, что назначение больным акне с Hp средств антигелибактерной терапии с последующей иммуно-реабилитации тималин существенно улучшает отделены результаты их лечения. Применение больным акне с реактивацией инфекции вируса простого герпеса (типы 1 / 2) противовирусного средства (инозина пранобекс) и тималина улучшает результаты их комплексного лечения при сохранении более высокого риска рецидивов дерматоза по сравнению с коморбидной Hp-инфекцией, обосновывает более длительные курсы противовирусной и иммуно-модулирующей терапии таких больных.

Ключевые слова: вульгарные угри, хеликобактерная инфекция, вирус простого герпеса 1/2, лечение.

LONG-TERM RESULTS OF A COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH ACNE VULGARIS AGAINST A BACKGROUND OF HELICOBACTER PYLORI AND HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTIONS

N.O. Voloshyna

Abstract. Purpose - to examine the long-term results of treatment in patients with acne vulgaris (acne) against Helicobacter pylori infection and herpes simplex viruses of the first and second types (HSV 1/2).

Material and methods. 134 patients were examined: mild form of acne was found in 11 individuals, moderate form in 88 patients, Hard one in 35 patients. Helicobacter pylori (Hp) was detected by a breath test, immunologically and histologically. Herpes simplex Infection was established by immunological parameters for immunoglobulin G and M.

Results. Hp infection was found in 44 (32,84%) patients with acne, HSV 1/2 - 96 (71.64%) patients, of which the phase of reactivation was in 35 patients. Persistent form of HSV infection did not influence significantly on the manifestation of acne. Reactivation of HSV infection was three times more common in patients with severe acne compared with Hp infection and made higher degree of immunological disorders. Antihelicobacter therapy combined with immune timalin significantly improved the immediate and long-term results of acne treatment. Antiviral therapy and inosine pranobeksom timalin improved results of acne treatment, but a longer duration of therapy was initially for a year and predisposition to acne recurrence was higher than in the patients with comorbid Hp infection.

Conclusion. It is advisable to carry out screening for the presence of HSV 1/2 and Helicobacter pylori infection in patients with severe and moderate forms of acne, when detected modern anti-virus and Helicobacter Immunotropic means should be included into multimodality treatment.

Key words: acne vulgaris, helicobacter pylori infection, herpes simplex virus infection, treatment.

Bukovinian State Midical University (Chernivtsi).

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №3 (49).-P.33-41

Надійшла до редакції 10.09.2014

Рецензент – проф. О.І.Федів

© Н.О. Волошина 2014