

УДК 616.527-03

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГАНЦИКЛОВИРА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев

Представлены краткий обзор и результаты собственных клинических наблюдений эффективности представленного комплексного способа лечения истинной акантолитической пузырчатки с включением противовирусного препарата Ганцикловира на фоне традиционной иммуносупрессивной терапии. Показана роль вирусной, в частности цитомегаловирусной, инфекции в патогенезе этого тяжелого дерматоза.

Ключевые слова: истинная акантолитическая пузырчатка; Ганцикловир; цитомегаловирусная инфекция.

CLINICAL APPLICATION OF GANCICLOVIR IN COMPLEX TREATMENT OF TRUE ACANTHOLYTIC PEMPHIGUS

M.K. Baltabaev, A.M. Baltabaev

The article presents short summary and results of the own clinical observations on efficacy of developed complex method for the treatment of true acantholytic pemphigus composed of traditional immunosuppressive therapy and antiviral drug ganciclovir. The viral etiology of cytomegalovirus infection has been shown in the pathogenesis of this disease.

Key words: true acantholytic pemphigus; ganciclovir; cytomegalovirus infection.

Истинная акантолитическая пузырчатка – тяжело протекающий дерматоз, характеризующийся хроническим прогрессивным течением, вне приема кортикостероидной терапии и цитостатиков заканчивается летальным исходом [1, 2]. Этиология этого заболевания остается до сих пор не ясной. Заболевание обычно развивается у лиц трудоспособного возраста преимущественно у женщин [3]. Показатель заболеваемости этим дерматозом варьирует от 0,08 до 1,6 на 100000 населения в год [4]. Внедрение кортикостероидов в терапии истинной акантолитической пузырчатки снизило смертность с 90 до 10 % [5]. Длительное применение кортикостероидов и цитостатиков в лечении этого дерматоза чревато появлением тяжелых побочных эффектов, в связи с чем поиск новых средств в терапии пузырчатки является актуальной проблемой современной дерматологии.

Основным патогенетическим звеном в развитии истинной акантолитической пузырчатки является образование аутоантител класса G к межклеточному веществу шиповатого слоя эпидермиса [6]. Исследованиями последних лет установлено

накопление аутоантител к белкам межклеточной адгезии эпидермиса, а именно: к десмоглеину-1 и десмоглеину-3, входящим в состав десмосом эпидермоцитов [7, 8]. Установлено, что пузырчатка генетически детерминирована и ассоциирована также со следующими антигенами гистосовместимости: HLA A10, HLA B 5, HLA B 16, HLA B 22, HLA DR4, HLA DR 14, в особенности подтипом антигена HLA DR 4 – DRB 1* 0402, 1401, а также DQB 1* 0503 [4].

Работами ряда исследователей установлено значение популяции Т-лимфоцитов в регуляции иммунного ответа при вульгарной пузырчатке [9]. Дендритные клетки презентуют антиген десмосом эпидермоцитов Т (Th0)-клеткам, которые в последствии дифференцируются в Т-клетки 1-го и 2-го порядка [10]. В дальнейшем они активируют В-лимфоциты, вырабатывающие аутоантитела к десмоглеину-3 – при вульгарной и десмоглеину-1 при листовидной формах пузырчатки. Работами последних лет также показаны роль толл-подобных рецепторов (ЕДК) в активации аутореактивных В-лимфоцитов [11] при истинной акантолитической пузырчатке.

В последнее время многие исследования посвящены роли вирусной инфекции как отягощающему фактору в течении истинной акантолитической пузырьчатки [12]. Так Iraj и соавт., (2013), [12] в очагах поражений у 30 обследованных больных вульгарной пузырьчаткой обнаружили наличие герпес-вирусной инфекции 1 и 2 типов. Было отчетливо показано улучшение кожного процесса после лечения ацикловиром в дозе 1200 мг в сутки. Oliveira-Batista DP и соавт. [13], Chiu HY и соавт. [14] выявили в смывах из очагов поражений пациентов, страдающих вульгарной пузырьчаткой, исследованные методом ПЦР фрагменты ДНК различных вирусов, в том числе HSV-1/2, Varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), and ВПГ-6, 7, and 8 (HHV-6, HHV-7, and HHV-8). Авторы подчеркнули, что вышеуказанная вирусная инфекция в 54,5 % случаев находилась в персистирующих очагах, в 40 % случаев в экацербированных очагах поражений больных вульгарной пузырьчаткой и в 60 % случаев – в очагах, подвергающихся эпителизации. Авторы подчеркивали, что вирусная инфекция значительно отягощает течение болезни. Применение активной противовирусной терапии значительно улучшает течение дерматоза. Аналогичные данные были получены Marzano A.V. и соавт. [13], у обследованных 35 пациентов вульгарной и листовидной формами пузырьчаткой. В смывах полости рта найдены фрагменты ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов. Авторы считают, что вирусная инфекция значительно отягощает течение кожного процесса, особенно в процессе иммунодепрессивной терапии.

В связи с этим большой научный интерес представляет применение противовирусных препаратов как дополнительного метода лечения, оптимизирующего прогноз и течение этого тяжелого заболевания.

Для лечения больных истинной акантолитической пузырьчаткой нами был использован комплексный способ лечения, состоящий из противовирусного препарата Ганцикловира фирмы Zhejiang Yatai Pharmaceutical Co.,Ltd., КНР. Дважды в день внутривенно вводили 0,25 мг на 100,0 мл физиологического раствора ежедневно на курс лечения № 12. Для поддержания пассивного иммунитета больных применялся иммуноглобулин нормальный человеческий по 1,5 мл в/м через день. На курс требовалось 4–5 инъекций, препарат виферон – 3000000 МЕ по одному суппозиторию два раза в сутки с перерывом 12 часов на курс лечения 10 дней [15, 16].

Вышеуказанный комплекс применялся на фоне традиционной иммунодепрессивной терапии, состоящей из кортикостероидов в индивидуальной

подобранной дозе в зависимости от тяжести течения кожного и системного процесса и по показаниям цитостатики – циклофосфамид по 200 мг через день на курс лечения до 10 инъекций.

Приводим два наших клинических наблюдения.

Наблюдение 1. *Больная Р., 1984 года рождения. Считает себя больной с 2009 года. Заболевание ни с чем не связывает. Первые очаги появились во рту. После одного месяца появились высыпания в области левого плеча с дальнейшим распространением кожного процесса в области головы и половых органах. Лечилась по поводу стрептодермии без эффекта. Дерматовенеролог поликлиники отправил больную на исследование на акантолитические клетки (клетки Тцанка). При однократном анализе клетки Тцанка не были найдены. Улучшения не отмечала. Обследовалась в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте МЗ РФ г. Москвы в 2009 году, где диагноз акантолитической пузырьчаткой был подтвержден на основании клиники и исследований биопсийного материала с очага поражения, и мазков-отпечатков на акантолитические клетки – клетки Тцанка были обнаружены.*

*Больной проведено комплексное лечение кортикостероидами. С 2009 года находится на поддерживающей терапии – три таблетки преднизолона в сочетании с панангином на протяжении четырех лет. Неоднократные попытки снизить дозу преднизолона приводили к обострению кожного процесса, вновь появлялись пузырьные и эрозивные элементы. В апреле 2013 года была проведена комплексная терапия Ганцикловиrom в сочетании вифероном и иммуноглобулином нормальным человеческим по схеме. После проведенного лечения состояние больной значительно улучшилось. Постепенно в процессе лечения снижалась доза преднизолона, который был полностью отменен. В настоящее время больная находится под диспансерным наблюдением в клинической ремиссии дерматоза в удовлетворительном состоянии без кортикостероидов. Результаты параклинических анализов: **общий анализ крови от 29.12.2009 года:** эритроциты – 4,96 млн/мкл; лейкоциты – 13,3 тыс/мкл; гемоглобин – 15,3 г/дл; гематокрит – 41,8 %; тромбоциты – 333 тыс/мкл; средний объем эритроцита – 84 мкм³. **Биохимический анализ крови:** глюкоза – 6,7 ммоль/л; креатинин – 63 мкмоль/л; билирубин общий – 17,8 мкмоль/л; холестерин общий – 4,6 ммоль/л; триглицериды – 0,76 ммоль/л; общий кальций – 2,33 ммоль/л; АЛТ – 24,3 Ед/л; АСТ – 13 Ед/л; альфа-амилаза – 95,2 Ед/л; щелочная фосфатаза – 37,8 Ед/л.*

Анализы на вирусную инфекцию. Иммуноферментный анализ от 31.03.2011 года. ЦМВ IgM – отрицательный; ЦМВ IgG – 1:200; герпес (I–II) IgM – отрицательный; герпес (I–II) IgG – отрицательный. **Полимеразно-цепная реакция:** в мазках-отпечатках из очагов поражений найдены фрагменты ДНК цитомегаловируса.

Общий анализ крови от 25.07.2013 года. Гемоглобин – 127 г/л; эритроциты – $4,2 \cdot 10^6$ /л; цветной показатель – 0,9; тромбоциты – $264 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты – $5,9 \cdot 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 3 %; сегментоядерные нейтрофилы – 55 %; эозинофилы – 2 %; базофилы – 1 %; лимфоциты – 31 %; моноциты – 8 %; СОЭ – 4 мм/час. Полимеразно-цепная реакция на фрагменты ДНК цитомегаловируса отрицательная.

Наблюдение 2. Больная К., 1954 года рождения. Дата взятия на учет: 14.11.11 г. **Клинический диагноз:** Вульгарная пузырчатка. Поступила в стационар Республиканского Центра дерматовенерологии с жалобами на распространенные высыпания по всему телу, в том числе в области головы, сопровождающиеся болью и жжением. **Anamnesis morbi:** считает себя больной в течение месяца, заболевание ни с чем не связывает. Появились множественные эрозии на волосистой части головы. Высыпания быстро стали распространяться по всему телу, после чего обратилась в стационар РЦВД с клиническим диагнозом: Вульгарная пузырчатка.

При объективном осмотре состояние больной относительно удовлетворительное. Локальный статус: кожный процесс в стадии обострения. Очаги поражений располагаются на коже туловища, верхних и нижних конечностях, представлены гиперемией и инфильтрацией кожи, папулами и пустулами с серозно-гнойным содержимым, везикулами и пузырьками с серозным содержимым. Также имеются множественные эрозивные поверхности, сливающиеся друг с другом, расположенные в области грудины, под молочными железами, на спине, имеющие мокнущий характер. Симптом Никольского резко положительный. В мазках-отпечатках акантолитические клетки (клетки Тцанка) найдены. **Общий анализ крови:** эритроциты – $3,62 \cdot 10^6$ /л; гемоглобин – 112 г/л; цветной показатель – 0,8; лейкоциты – $7,3 \cdot 10^9$ /л; эозинофилы – 8 %; сегментоядерные лейкоциты – 39 %; лимфоциты – 46 %; моноциты – 6–5 мм/час.

Анализы на вирусную инфекцию. Иммуноферментный анализ от 22.03.2011 года: ЦМВ IgM – отрицательный; ЦМВ IgG – 1:200; герпес (I и II) IgM – отрицательный; герпес (I и II) IgG – 1:200. **Полимеразно-цепная реакция:** в мазках-

отпечатках из очагов поражений найдены фрагменты ДНК цитомегаловируса. Больной проведено комплексное лечение кортикостероидами 80 мг из расчета на преднизолон (15 + 5 таблеток). В течение месяца кожный процесс стабилизировался, многочисленные эрозии эпителизовались. На протяжении 2,5 года находилась на поддерживающей дозе преднизолона, которая составила 15 мг в сутки. Попытка снизить дозу кортикостероида вызвала быстрое обострение кожного процесса. В апреле 2013 года больной проведено комплексное лечение Ганцикловиром, вифероном и иммуноглобулином нормальным человеческим по схеме. В результате лечения состояние больной значительно улучшилось, эрозии на волосистой части головы эпителизовались. Была достигнута клиническая ремиссия дерматоза. Поддерживающая доза преднизолона постепенно снижалась до полной его отмены. В настоящее время состояние больной удовлетворительное. Отсутствуют проявления дерматоза. Гормональную терапию не принимает. **Полимеразно-цепная реакция:** в мазках-отпечатках из очагов поражений, фрагменты ДНК цитомегаловируса отсутствуют.

Данным способом пролечено восемь пациентов, состояние больных удовлетворительное. Обострений дерматоза на протяжении длительного времени не отмечено. Все больные в катамнезе прекратили прием поддерживающей дозы кортикостероидов. Наблюдение на протяжении двух лет обострений кожного процесса не наблюдалось. Больные находятся в клинической ремиссии болезни.

Таким образом, указанный способ лечения различных клинических форм истинной акантолитической пузырчатки позволяет повысить эффективность лечения, снизить побочные явления кортикостероидов и убрать их поддерживающую дозу, удлиняет клиническую ремиссию дерматоза. Полученные данные позволяют предположить неоднозначную и важную роль герпес-вирусной инфекции в этиопатогенезе пузырчатки.

Выводы

1. Ганцикловир является мощным противовирусным препаратом, ингибирующим активность цитомегаловирусной инфекции и улучшающим прогноз и течение различных клинических форм истинной акантолитической пузырчатки.

2. Клиническое наблюдение за больными истинной акантолитической пузырчаткой не выявило побочного действия Ганцикловира, что позволяет рекомендовать его использование в качестве одного из основных препаратов в комплексной терапии.

3. Отмена поддерживающей дозы кортикостероидных препаратов на фоне комплексной терапии с включением Ганцикловира расширяет возможности патогенетической терапии этого тяжелого дерматоза.

Литература

1. Samcov A.V., Belousova I.Je. Bulleznые dermatozy: Monografija. Spb: ООО "Kosta" 2012; 144. (Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: монография. СПб: ООО: "Коста" 2012; 144).
2. Grando S.A. Pemphigus and realities. Autoimmunity 2012; 45:1: 7–35.
3. Клиническая дерматовенерология: руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Ю.К. Скрипкина, проф. Ю.С. Бутова: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Патогенез вульгарной пузырчатки: проблемы и перспективы / А.В. Миченко, Л.Ф. Знаменская, А.Н. Львов и др. // Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 3: 40–47.
5. Robinson J.C., Lozada-Nur F., and Frieden I. (1997) Oral Med. Pathol. Oral Radiol.Endod. 84; 349–355.
6. Beutner E., Jordon R. Demonstration of skin antibodies in sera of Pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964; 117; 505–510.
7. Bhol K.C., Ahmed A.R. Production of nonpathogenic human monoclonal antibodies to desmoglein-3 from pemphigus vulgaris patient // Autoimmunity 2002; 35:87–91.
8. Petzl-Erler M.L., Malheiros D. Pemphigus foliaceus and desmoglein 1 gene polymorphism: is there any relationship? // J. Dermatol. 2005 Mar; 32(3): 186–188.
9. Sugiyama H. Matsue H., Nagasaka A. et al. CD4 and CD25 high regulatory T cells are markedly decreased in blood of patients with Pemphigus vulgaris. Dermatology. 2007; 214:210–220.
10. Grando S.A., Glukhenky B.T., Drannik G.N. et al. Autoreactive cytotoxic T-lymphocytes, in Pemphigus and Pemphigoid // Autoimmunity. 1989; 3: 247–260.
11. Iraj F., Faghihi G., Siadat A.H. The efficacy of acyclovir in treatment of the pemphigus vulgaris. J Res Med Sci. 2013 Nov; 18 (11):976–8.
12. Oliveira-Batista D.P., Janini M.E., Fernandes N.C., Santos N. Laboratory diagnosis of herpesvirus infections in patients with Pemphigus vulgaris lesions // Intervirology. 2013; 56 (4): 231–236.
13. Herpes simplex virus infection and pemphigus / Marzano A.V., Tourlaki A., Merlo V., Spinelli D., Venegoni L., Crosti C. // J Immunopathol. Pharmacol. 2009 Jul-Sep; 22 (3): 781–786.
14. Chiu H.Y., Chang C.Y., Hsiao C.H., Wang L.F. Concurrent cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in pemphigus vulgaris treated with rituximab and prednisolone // Acta Derm Venereol. 2013 Mar 27; 93 (2): 200–201.
15. Способ лечения истинной акантолитической пузырчатки: пат. на изобретение № 1655 от 31. 07. 2014 года / М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев. Интеллектуалдык менчик (Интеллектуальная собственность) // Официальный бюллетень. Бишкек, 2014. № 8.
16. Sebaratnam D.F., Martin L.K., Rubin A.L. et al. Reversible relapse of Pemphigus foliaceus triggered by topical imiquimod suggests that Toll-like receptor 7 inhibitors may be useful treatments for pemphigus. Clin. Exp. Dermatol. 2011 Jan; 36 (1): 91–93