

polymorphism in HIV affected women with CIN : Abstr. Pathological Society of Great Britain and Ireland: 180th Meeting, London, 18-21 Jan., 2000 // J. Pathol. – 2000. – V. 190, Suppl. – P. 29.

24. Kasolo F.C., Mpabalwani E., Gompels U.A. Infection with AIDS-related herpesviruses in human immunodeficiency virus-negative infants and endemic childhood Kaposi's sarcoma in Africa // J. Gen. Virol. – 1997. – V. 78, N 4. – P. 847-855.

25. Wang X., Zhang C. Саркома Капоші у дітей асоціюється із інфікуванням вірусом імунодефіциту людини й іншими вірусами // Shaudu yike daxue xuedao = J. lap. Univ. med. Sci. – 2002. – V. 23, N 1. – P. 70-72.

26. Fari A. L'herpesvirus humain 8. Un virus important dans les infections HIV-1 // Rev. Prescrire. – 1999. – V. 201, N 19. – P. 936-943.

HERPES INFECTION AMONG HIV-INFECTED PERSONS

I.L. Marychev

SUMMARY. The data concerning infection of HIV/AIDS patients by herpes viruses (viruses of herpes simple type 1 and 2, varicella zoster, Epstein-Barr, cytomegalovirus, human herpes virus type 6) are analyzed in the article. Results of own researches on definition of serological markers (antibodies of class G) and DNA herpes viruses in samples of blood of patients are presented.

© Панасюк О.Л., Матяш В.І., 2006
УДК 616.98:578.825.11-036.8

О.Л. Панасюк, В.І. Матяш

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

Наведено результати аналізу періоду реконвалесценції у 236 пацієнтів з герпесвірусною інфекцією (ГВІ), яким призначались різні схеми противірусної терапії. Встановлено, що у 48,7 % пацієнтів з ГВІ після основного курсу лікування спостерігається ускладнений період реконвалесценції. Рецидиви захворювання мають клініко-вірусологічний (вірус-позитивні) – (21,7±3,9) % і клінічний (вірус-негативні) характер – (78,3±3,9) %. Ускладнений період реконвалесценції найчастіше спостерігається у жінок – (70,4±4,3) %, у пацієнтів з діагнозом арахноенцефаліт – (66,1±4,4) %, енцефаломієлополірадикулоневрит – (66,1±4,4) %, з такими етіологічними чинниками, як HSV – (27,8±4,2) %, EBV – (13,0±3,2) і HSV+CMV – (24,4±4,0) %. Застосування протифлазиду з протирецидивною метою дозволяє зменшити частоту повторних клініко-вірусологічних рецидивів в 1,9 разу ($P < 0,05$), клінічних рецидивів в 1,3 разу ($P > 0,05$), зменшити ступінь тяжкості хвороби і скоротити терміни досягнення терапевтичного ефекту у разі повторної терапії ($P < 0,05$).

З усього розмаїття клінічних форм герпесвірусної інфекції найтяжчими і прогностично неспри-

ятливими вважаються випадки ураження нервової системи (НС) (енцефаліти, менінгіти, мієліти, невроксити) вірусом герпесу (ГВ) [1-5]. Наслідок хвороби в таких випадках багато в чому залежить від своєчасності діагностики і подальшої противірусної терапії. Проте, у зв'язку зі здатністю ГВ до тривалої персистенції в організмі людини, навіть після проведення противірусної терапії зберігається загроза рецидиву захворювання [6, 7]. Для пацієнтів з ураженням нервової системи ГВ кожен наступний рецидив захворювання є особливо загрозливим, оскільки не тільки поглиблює тяжкість недуги, порушує якість життя хворих, але й може закінчитися летально [2, 6]. Тому аналіз віддалених результатів терапії ГВІ і вдосконалення протирецидивних заходів є актуальним завданням, що вимагає подальшого вивчення.

Метою дослідження було порівняльне вивчення періоду реконвалесценції й аналіз віддалених результатів терапії пацієнтів з ГВІ, які отримували противірусне лікування за різноманітними схемами. Паралельно вивчалась клінічна ефективність

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

застосування вітчизняного противірусного препарату «Протефлазид» (ПТ) [8, 9] з протирецидивною метою у цієї групи пацієнтів.

Матеріали і методи

Для досягнення визначеної мети було обстежено і проліковано 236 пацієнтів з ГВІ (79 чоловіків і 157 жінок), віком 18-66 років (у середньому $34,6 \pm 12,6$ року).

Діагноз встановлювали на підставі даних анамнезу, об'єктивного обстеження, соматичного і неврологічного статусів, результатів вірусологічних (ПЛР, ІФА) та інструментальних методів дослідження (МРТ головного, спинного мозку, ЕЕГ, УЗДГ).

Аналізували віддалені результати 5 схем терапії, для чого всі пацієнти спочатку були розділені на групи: I група – 36 осіб (терапія ґрунтувалася на застосуванні ПТ); II – 37 пацієнтів (комплексне застосування ациклічних нуклеозидних противірусних препаратів (АНПП) з ПТ); III – 44 хворих (застосування ПТ у поєднанні з ультрафіолетовим опромінюванням крові (УФОК); IV – 42 пацієнти (комплексне застосування АНПП, ПТ і УФОК); V група для порівняння – 77 осіб (етіопатогенетична терапія базувалася на застосуванні АНПП). Розподіл пацієнтів в основні групи (I, II, III, IV) і у групу порівняння (V) проводився паралельно за принципом блокової рандомізації.

Препарат ПТ в I, II, III, IV групах призначали по 10 крапель 3 рази на день протягом усього періоду стаціонарного лікування (від 1 до 1,5 міс.).

Як АНПП до схем терапії пацієнтів II, IV і V групи, залежно від етіологічного чинника, були включені ацикловір (АЦ) (з розрахунку 20-25 мг/кг маси тіла пацієнта протягом 10-14 днів) або ганцикловір (ГЦ) (10 мг/кг маси 10-14 днів).

Процедуру УФОК в III, IV групах проводили фракційним способом, на апараті МД-73-М «Ізолюда», в об'ємі 1-2 мл/кг маси тіла пацієнта. Процедури УФОК проводили з частотою 2-3 рази на тиждень (через 1-2 дні), курс складався з 10-15 сеансів.

Після завершення першого етапу терапії за однією зі вказаних схем і виписки із стаціонару пацієнти перебували під диспансерним спостереженням протягом 1-2 років. Протягом цього періоду реконвалесценти проходили регулярне (кожні 2-3 міс.) соматоневрологічне і вірусологічне обстеження, що дозволило оцінити характер раннього і пізнього відновного періодів.

Статистичну обробку даних, одержаних під час клінічних і лабораторних досліджень, проводили за допомогою комп'ютерної програми «Statistica».

Результати досліджень та їх обговорення

Ознаки активації одного типу ГВ методами ІФА і ПЛР (у крові й лікворі) були виявлені у 95 (40,3 %) пацієнтів (HSV1/2 – у 19,5 %, EBV – у 13,1 % і CMV

– у 8,1 % хворих). У 141 (59,7 %) особи в одному або двох біологічних середовищах визначали фрагменти ДНК і/або діагностичні титри специфічних антитіл класу IgM і IgG до кількох типів ГВ. Всього було виділено 13 типів асоціацій ГВ, серед яких відмічене значне переважання трьох поєднань вірусів: HSV+CMV (22,9 %), HSV+CMV+EBV (15,3 %), HSV+EBV (8,1 %).

На підставі результатів неврологічного обстеження і даних МРТ головного мозку були виділені такі клінічні форми ураження НС: менінгоенцефаліт (МЕ) – у 11 (4,7 %), арахноенцефаліт (АЕ) – у 139 (58,9 %), розсіяний енцефаломієліт (РЕМ) – у 43 (18,2 %), енцефаломієлополірадикулоневрит (ЕМПР) – у 43 (18,2 %) пацієнтів. У 131 (55,5 %) хворого спостерігали хронічно-рецидивний перебіг, у 76 (32,2 %) – підгострий, у 29 (12,3 %) – гострий. За тяжкістю переважав середньотяжкий (у 75,4 % пацієнтів) і тяжкий (у 24,6 %) ступінь. Легкого ступеня зареєстровано не було.

За перебігом періоду реконвалесценції всіх пацієнтів розподілили на 3 групи: 1) такі, які клінічно видужали – особи, у яких протягом всього періоду диспансерного спостереження (до 2 років) не спостерігали ні рецидивів, ані загострень залишкової неврологічної або соматичної патології – 121 (51,3 %); 2) з вірусопозитивними рецидивами – виявлення ознак реплікативної активності ГВ в крові і/або СМР методами ПЛР, ІФА на тлі появи нового симптому або групи симптомів з боку нервової системи, внутрішніх органів або вираженого погіршення симптомів, що вже були, – у 25 (10,6 %) (вірусопозитивним рецидивом вважали виявлення реплікації тих серотипів ГВ, які раніше були етіологічними чинниками захворювання); 3) з вірусонегативними рецидивами – поява нового симптому або групи симптомів з боку НС, внутрішніх органів або чіткого погіршення симптомів, не пов'язаних з активацією ГВ, що вже були, – у 90 (38,1 %) пацієнтів.

У таблицях 1 і 2 наведені дані про частоту вірус «+» і вірус «-» рецидивів і термінів їх виникнення у пацієнтів, залежно від застосованої схеми терапії.

Як видно з даних таблиці 1 і 2, статистично достовірних відмінностей між групами за ознаками, що вивчались, виявлено не було ($P > 0,05$), але відмічені тенденції збільшення частоти вірусопозитивних рецидивів в I, III і V групах і зменшення – в IV групі, в якій проводилась комплексна противірусна терапія із застосуванням ПТ, УФОК і АНПП. Подібна залежність відмічена і відносно частоти виникнення вірусонегативних рецидивів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Частота рецидивів у пацієнтів з ГВІ, залежно від застосованої схеми терапії (M±m)

Рецидив	I група, n=36		II група, n=37		III група, n=44		IV група, n=42		V група, n=77		P
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Вірус «-»	14	38,9±8,2	13	35,1±8,0	18	40,9±7,5	12	28,6±7,1	33	42,9±5,7	0,56
Вірус «+»	5	13,9±5,9	2	5,4±3,8	4	9,1±4,4	2	4,8±3,3	12	15,6±4,2	0,53

Примітка. P розраховували за методом χ^2 Пірсона.

Таблиця 2

Терміни виникнення рецидивів ГВІ (у місяцях), залежно від застосованої схеми терапії (M±m)

Рецидив	I група, n=36	II група, n=37	III група, n=44	IV група, n=42	V група, n=77	P
Вірус «-»	4,7±1,9	9,5±3,0	5,4±2,5	14±3,3	8,5±2,3	0,36
Вірус «+»	3,3±0,7	3,7±0,8	3,8±0,7	3,8±0,9	3,6±0,4	0,91

Примітка. P розраховували за методом Краскела-Уоліса.

За термінами виникнення вірусопозитивних рецидивів, статистично достовірних відмінностей між групами також виявлено не було ($P > 0,05$), але відмічена тенденція скорочення терміну періоду між рецидивами до 4-5 міс. у групах, в яких перший етап терапії був проведений без застосування АНПП (I, III). Найтриваліший період між рецидивами, в середньому, був відмічений в осіб II і IV групи (до 9,5±3,0 і 14±3,3 міс., відповідно), тобто в тих групах, де проводилась комплексна протівірусна терапія. Термін виникнення вірусопозитивних рецидивів у всіх досліджуваних групах був приблизно однаковим ($P > 0,05$) і становив у середньому 3,5 міс., що свідчить про інші патогенетичні механізми виникнення даного стану. Отже, комплексна терапія ГВІ з використанням ПТ, УФОК і АНПП прогностично ефективніша і має великий протирецидивний потенціал, порівняно з іншими схемами терапії.

При кореляційному аналізі за методом Спірмена було встановлено, що вірусопозитивний і вірусонегативний рецидиви, незалежно від схеми терапії, реєструвалися частіше у жінок (64,0 і 74,4 % відповідно), ніж у чоловіків (36,0 і 25,6 %) ($r=0,42$; $P=0,02$), а також серед пацієнтів (53,4 %), у яких раніше, до ушпиталення, спостерігався перебіг хвороби з рецидивами ($r=0,14$; $P=0,02$). Зі 148 хворих з анамнестичними рецидивами, 62 (41,9 %) пацієнти раніше одержували протівірусну терапію АЦ, з них у 38 (61,3 %) осіб після проведеного першого курсу терапії був також відмічений ускладнений період реконвалесценції: у 9 (23,7 %) пацієнтів – вірусопозитивний і в 29 (76,3 %) – вірусонегативний рецидив ($r=0,13$;

$P=0,04$). З такими показниками, як вік реконвалесцентів ($r=0,02$; $P=0,71$), перебіг ($r=0,05$; $P=0,36$), тривалість ($r=0,06$; $P=0,31$), ступінь тяжкості хвороби ($r=0,1$; $P=0,12$), етіологічний чинник ($r=-0,01$; $P=0,87$), тип терапевтичного ефекту – кореляції з частотою рецидивів виявлено не було.

Після проведення основного курсу терапії пацієнти I, II, III, IV груп (159 осіб – основна група) продовжили подальший прийом ПТ за спеціально створеними схемами. Пацієнти з EBV, CMV-інфекцією або асоційованою ГВІ, з тривалістю хвороби понад 3 роки, з тяжким або хронічним перебігом хвороби з рецидивами (частотою рецидивів більше 2 на рік), як прогностично не сприятлива група, продовжували приймати ПТ безперервно протягом року (до 6 міс. по 10 крапель 3 рази на день, потім по 8 крапель 3 рази на добу 3 міс., надалі по 5 крапель 3 рази на день ще 3 міс.). Пацієнти, в яких не було зазначених ознак, приймали препарат з протирецидивною метою протягом 6 міс. (до 3 міс. по 10 крапель 3 рази на день, 2 міс. – по 8 крапель 3 рази на день і 1 міс. – по 5 крапель 3 рази на день). До групи порівняння увійшли пацієнти V групи, що не одержували ПТ.

У таблиці 3 показана частота виникнення вірус «+» і вірус «-» рецидивів у період реконвалесценції, залежно від характеру протирецидивної терапії.

Як видно з таблиці 3, у групі пацієнтів, які продовжили приймати ПТ після основного курсу терапії, частота вірусопозитивних рецидивів статистично достовірно відрізнялася і була в 1,9 разу рідша ($P < 0,05$), ніж у групі порівняння. Частота реєстрації вірусоне-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гативних рецидивів у групах не відрізнялася ($P>0,05$), але була відмічена тенденція до зменшення частоти

вірусонегативних рецидивів в основній групі в 1,3 разу порівняно з групою контролю.

Таблиця 3

Частота рецидивів ГВІ, залежно від терапії в період реконвалесценції

Ознака	Основна група, n=159		Група порівняння, n=77		P
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Вірус «+» рецидив	13	8,2±2,2	12	15,6±4,2	0,04
Вірус «-» рецидив	55	34,6±3,8	35	45,5±5,7	0,06

Примітка. P розраховували за методом кутового перетворення Фішера.

Кореляції між етіологічним чинником і перебігом відновного періоду відмічено не було ($r=0,02$; $P=0,52$), але виявлена тенденція до виникнення рецидивів хвороби у пацієнтів, в яких етіологічними чинниками моновірусної інфекції були HSV і EBV, а асоційованої ГВІ – поєднання вірусів HSV+CMV.

Вірусопозитивні рецидиви, як в основній, так і в групі порівняння, з однаковою частотою траплялися серед пацієнтів з моновірусною і з асоційованою ГВІ. У випадках з попередньою асоційованою герпесвірусною інфекцією у 12 (85,7 %) хворих спостерігалось відновлення реплікації одного з типів ГВ, що належали раніше до асоціації, найчастіше (55,6 %) CMV.

Кореляції між клінічною формою, ступенем тяжкості захворювання і частотою вірусопозитивних і вірусонегативних рецидивів також не встановлено ($r=0,01$; $P=0,7$), але відмічено, що вірусопозитивні рецидиви захворювання, як в основній групі, так і в групі порівняння, найчастіше реєструвалися у пацієнтів з діагнозами АЕ (63,2 і 75,0 %, відповідно) і ЕМПР (31,6 і 25,0 %), переважно із середньотяжким ступенем (73,7 і 75,0 %). Вірусонегативні рецидиви у групах також частіше реєструвались у пацієнтів з діагнозом АЕ (59,7 %).

У період рецидиву в пацієнтів основної групи тяжкість стану в більшості випадків була оцінена як середня (86,5 %), у 10 (13,5 %) – як легка. Тяжкого ступеня захворювання серед пацієнтів основної групи зареєстровано не було. У групі порівняння – навпаки, у 3 пацієнтів при повторній госпіталізації, на тлі вірусопозитивного рецидиву захворювання спостерігалось погіршення стану порівняно з попередніми оглядами.

У неврологічному статусі пацієнтів двох груп у період рецидиву спостерігалось домінування загальномоозкового синдрому (87,8 %). Дещо рідше посилювалися рухові (47,3 %), чутливі (43,2 %) і мозочкові розлади (36,5 %).

Позитивний клінічний ефект у пацієнтів з віру-

сонегативними рецидивами був досягнутий на тлі звичайної патогенетичної терапії. У хворих з вірусопозитивним рецидивом була застосована повторна противірусна терапія. Термін стабілізації стану на тлі терапії в основній групі був відмічений на (7,0±2,5)-й день терапії, у групі порівняння – на (10,0±3,5)-й день лікування, що на 3 дні пізніше, ніж в основній групі ($P>0,05$).

Висновки

1. Встановлено, що у 48,7 % пацієнтів з ГВІ після основного курсу терапії спостерігається ускладнений рецидивами період реконвалесценції. Рецидиви захворювання за цих обставин можуть бути як клініко-вірусологічними (вірусопозитивними – 21,7 %), так і клінічними (вірусонегативними – 78,3 %).

2. Ускладнений період реконвалесценції найчастіше спостерігається у жінок (70,4 %), у пацієнтів з діагнозом арахноенцефаліт (66,1 %), енцефаломієлополірадикулоневрит (66,1 %), з такими етіологічними чинниками, як HSV (27,8 %), EBV (13,0 %) і HSV+CMV (24,4 %).

3. Наявність в анамнезі пацієнтів вказівок на хронічний перебіг захворювання з рецидивами є прогностично несприятливою ознакою, оскільки більше ніж у половини з них (53,4 %) спостерігається ускладнений період реконвалесценції.

4. Проведений одноразово курс противірусної терапії, особливо із застосуванням ацикловіру, не запобігає розвитку повторних рецидивів, а безсистемне використання препарату навіть знижує ефективність подальших курсів противірусної терапії.

5. Застосування протеплазиду з протирецидивною метою дозволяє зменшити частоту повторних клініко-вірусологічних (вірусопозитивних) рецидивів в 1,9 разу ($P<0,05$) і клінічних (вірусонегативних) рецидивів в 1,3 разу ($P>0,05$), а також зменшити ступінь тяжкості хвороби і скоротити тер-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

міни досягнення терапевтичного ефекту під час повторної терапії в період рецидиву ($P < 0,05$).

Література

1. Деконенко Е.П., Лобов М.А. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами герпеса // Невр. журн. – 1999. – № 4. – С. 46-52.
2. Маричев І.Л., Процап О.І., Кононенко В.В. Роль герпетичної інфекції при ураженні нервової системи // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб: Матер. міжнарод. наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті Л.В. Громашевського. – Київ, 2002. – С. 257-260.
3. Lipkin W.I. European consensus on viral encephalitis // Lancet. – 1997. – V. 349. – P. 299-300.
4. Price R.W. Neurological complications of HIV infection // Ibid. – 1996. – V. 348. – P. 445-452.
5. Whitley R.J. Viral encephalitis // Genitourin. Med. – 1990. – V. 323. – P. 242-250.
6. Исаков В.А., Борисова В.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. – СПб: Лань, – 1999. – 192 с.
7. Sasadeusz J.J. Herpeslatency, meningitis, radiculomyelopathy and disseminated infection // Genitourin. Med. – 1994. – V. 370. – P. 369-377.
8. Крючко Т.А., Несина Н.И., Кошкова Е.С., Костенко Ю.А. Опыт применения протефлазида в комплексной терапии нейроинфекции у детей // Иммунология та алергологія. – 2002. – № 3. – С. 38.

9. Протефлазид: информационные материалы по свойствам и методикам применения. – НПК «Экофарм», Киев. – 2002. – 69 с.

RESULTS OF THERAPY OF HERPES-VIRUS INFECTION

O.L. Panasyuk, V.I. Matyash

SUMMARY. The results of analysis of reconvalescence period are presented at 236 patients with Herpes-virus infection (HVI), getting the different charts of antiviral therapy. It has been revealed that at 48,7 % patients with HVI after the basic course of therapy there is the complicated period of reconvalescence. The relapses of disease have clinical-virological (virus-positive) (21,7±3,9) % and clinical (virus-negative) character (78,3±3,9) %. The complicated period of reconvalescence is observed more often at women (70,4±4,3) %, at patients with the diagnosis of meningoencephalitis (66,1±4,4) %, encephalomyelopolyradiculoneuritis (66,1±4,4) %, with such etiologic factors as HSV (27,8±4,2) %, EBV (13,0±3,2) and HSV+CMV (24,4±4,0) %. Using of Proteflazid with antirecivation purpose allows to reduce frequency of the repeated clinical-virological relapses in 1,9 times ($P < 0,05$), clinical relapses in 1,3 times ($P > 0,05$), to decrease the degree of disease severity and to reduce the terms of achievement of therapeutic effect in the case of the repeated therapy ($P < 0,05$).