



Д.С. Поліщук, С.Й. Поліщук, С.А. Бондар
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Терапія хворих на орофаціальний кандидоз із інфекцією, спричиненою вірусом Епштейна—Барр

Ключові слова

Вірус Епштейна—Барр, імунodefіцитний стан, орофаціальний кандидоз.

Актуальною проблемою сучасної медицини є висока інфікованість населення одним із представників опортуністичних збудників – вірусом Епштейна—Барр (EBV). EBV уперше виділили з клітини лімфоми Беркітта дослідники Епштейн і Барр у 1964 році, хоча цю інфекцію ще у 1884 році описав лікар Н.Ф. Філатов, назвавши її «ідіопатичне запалення шийних залоз». Згодом з'ясувалося, що вірус зумовлює розвиток назофарингеальної карциноми та гострого інфекційного мононуклеозу. Актуальність вивчення цієї патології зумовлена широкою циркуляцією вірусу, різноманітністю клінічних форм EBV-інфекції, специфічною тропністю вірусу до В-лімфоцитів. EBV-інфекція є інфекційним захворюванням імунної системи з хронічною персистенцією вірусу. Вважається, що 90–95 % населення земної кулі інфіковано хоча б одним вірусом *Herpesviridae*. Згідно з опублікованими даними, антитіла до EBV виявляють у 40–60 % дітей перших двох-трьох років життя та у 80–90 % дорослих [1, 2, 8]. Якщо у перших інфікування відбувається у ранньому дитячому віці (до 3 років), то у других – приблизно в 1/3 випадків у підлітковому або молодому віці [1, 2, 6, 8, 11]. На сьогодні в Україні первинна EBV-інфекція перебігає як хронічне захворювання, для якого гострий період є скоріше винятком [3, 8]. EBV-інфекція у ранньому дитячому віці частіше не має клінічних виявів та перебігає безсимптомно або за типом респіраторної вірусної інфекції, тобто супроводжується неспецифічними виявами та практично не відрізняється від інших дитячих інфекцій [2, 3, 5]. На сьогодні EBV асоціюють з онкологічними, лімфопроліферативними, аутоімунними захворю-

ваннями (ревматичною хворобою, системним червоним вовчаком, васкулітами, неспецифічним виразковим колітом тощо), синдромом хронічної втоми [1, 6, 8, 9]. У всьому світі збільшується кількість випадків виявлення EBV, що пов'язано з поліпшенням якості діагностики [2, 3, 8].

Епідемічному поширенню EBV-інфекції сприяє велика кількість хворих та вірусоносіїв, а також різноманітність шляхів передачі вірусу: повітряно-краплинний, контактнo-побутовий, статевий та парентеральний.

Останніми роками найбільше увагу вчених привертає хронічна форма EBV-інфекції, яка розвивається у 20–35 % пацієнтів [1, 2, 3, 8]. Хронічна EBV-інфекція є однією з найактуальніших проблем сучасної педіатрії та інфектології, що пов'язано з епідемічним поширенням захворювання, тривалим перебігом з періодичними реактиваціями інфекційного процесу, можливістю розвитку бактеріальних та грибкових ускладнень, резистентних до лікування антимікробними та протигрибковими препаратами, що своєю чергою відвертають увагу клініцистів від справжньої причини хвороби. Виникнення ускладнень пов'язано з індукцією вторинного імунodefіциту. Хронічна EBV-інфекція характеризується довготривалим рецидивним перебігом, клінічними і лабораторними ознаками вірусної активності та може перебігати у вигляді: хронічної активної EBV-інфекції, генералізованої форми хронічної інфекції, атипової та латентної форми хронічної інфекції, синдрому хронічної втоми, синдрому імунної депресії.

Зростає останнім часом і кількість хворих на дерматози, в яких бактеріально-грибкова інфек-

ція поєднується з вірусною, що призводить до резистентності при використанні традиційних методів лікування дерматозу [4].

Гриби роду *Candida* є представниками умовно-патогенної мікрофлори людини і за певних умов та сприятливих для них факторів можуть виявляти патогенні властивості. Гриби роду *Candida* є одноклітинними аеробними мікроорганізмами. Молоді клітини мають колоподібну, або яйцеподібну форму, а зрілі — овальну, або подовжену. Діаметр клітин коливається від 2 до 5 мкм. Справжнього міцелію дріжджоподібні гриби не мають, а утворюють псевдоміцелій. Розмножуються дріжджоподібні гриби безстатевим шляхом — брунькуванням, утворюючи бластоспори, що не відокремлюються і утворюють псевдоміцелій. За результатами численних досліджень, доведено, що *C. albicans* є найбільш патогенним видом серед дріжджоподібних, який володіє виразною адгезією до багатошарового епітелію [4].

Під час клінічних оглядів пацієнтів ми помітили, що останнім часом збільшилася кількість хворих: дітей, підлітків та дорослих з ураженням шкіри обличчя, слизових оболонок та червоної облямівки губ. Хворим встановлено такі діагнози: кандидоз шкіри та слизових оболонок; себорейний дерматит шкіри обличчя, ускладнений кандидозом; періоральний дерматит, ускладнений кандидозом. Ураження шкіри та слизових оболонок мали хронічний характер, складно піддавалися лікуванню. Також у хворих спостерігалися часті ГРВІ (5–6 та більше на рік), стоматит, піодермія. Хворі скаржилися на слабкість, кволість, головний біль, знепретомнення, погіршення апетиту, пітливість, біль у м'язах та суглобах, порушення носового дихання, емоціональну лабільність. Часто спостерігалася субфебрильна температура, збільшувалися лімфатичні вузли. Заїди у вигляді глибоких болючих тріщин у куточках рота з мацерованим блідим епідермісом по краю та інфільтрацією в основі. Велика кількість типових сироподібних плівок на набряклій, застійного кольору слизовій оболонці щік, піднебіння, ясен та язика. Язик географічний або гладенький без звичайного малонка за рахунок набряку ниткоподібних сосочків. У зскрібках шкіри та слизових оболонок виявляли дріжджоподібні гриби.

Нас зацікавило, що слугує тригером у механізмі розвитку імунodefіцитного стану при орофациальному кандидозі. Чи не є вірус Епштейна — Барр (EBV-інфекція) цим чинником?

Матеріали та методи

Досліджено випадки 42 хворих віком від 2 до 78 років, яким на підставі даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного обстеження було

встановлено діагноз: орофациальний кандидоз, хронічна активна форма EBV-інфекції у стадії реактивації.

Діагноз встановлювали на підставі таких даних: анамнезу життя та захворювання; особливостей клінічного перебігу дерматозу; дослідження зскрібка зі слизових оболонок та шкіри на міцелій гриба; дослідження титру специфічних антитіл класу IgM, IgG до EBV методом імуноферментного аналізу; дослідження наявності ДНК EBV-інфекції методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати та обговорення

Під нашим спостереженням перебувало 42 хворих, з яких: дітей від 2 до 14 років — 21 (50 %); підлітків від 16–18 років — 3 (7,1 %); дорослих від 19 до 78 — 18 (42,9 %). Жінок було 26, чоловіків — 16. Усі пацієнти перебували на амбулаторному лікуванні з рецидивним орофациальним кандидозом протягом 2011 року.

У хворих під час огляду були такі клінічні вияви: почервоніння, набряк шкіри обличчя, сухість, лущення шкіри, заїди, стоматит, гіперемія слизової оболонки зівя та задньої стінки глотки. У деяких пацієнтів на шкірі верхніх кінцівок, грудей та спини спостерігалися папульозні висипання, незначний свербіж у ділянках ураження. В 30 % пацієнтів пальпувалися болючі підщелепні та передньо-шийні лімфатичні вузли діаметром до 1,7 см.

Для верифікації діагнозу кандидозу робили зскрібки на дріжджоподібні гриби зі шкіри обличчя та слизових оболонок з подальшою мікроскопією. Для виявлення маркерів EBV-інфекції використовували серологічні методи з визначенням специфічних антитіл: анти-EBV IgG EA (до раннього антигену), анти-EBV IgG VCA (до капсидного антигену), анти-EBV IgG EBNA (до ядерного антигену), анти-EBV IgM VCA (до капсидного антигену). Також використовували метод ПЛР, яким визначали ДНК EBV-інфекції у крові та слині.

Під час дослідження не виявлено ознак EBV-інфекції лише у 10 із 42 (23,8 %) пацієнтів. У 32 (76,2 %) хворих у слині та крові виявлено маркери EBV-інфекції (таблиця). Анти-EBV IgG EA виявлено у 31,2 % пацієнтів, анти-EBV IgG VCA — у 31,3 %, анти-EBV IgG EBNA — в усіх пацієнтів (100 %), анти-EBV IgM VCA — у 56,2 %, ДНК EBV у крові — у 34,4 %, ДНК EBV у слині — у 81,2 %.

Таким чином, у всіх хворих було встановлено хронічну активну форму EBV-інфекції на підставі виявлення анти-EBV IgG EBNA, анти-EBV IgG EA, анти-EBV IgG VCA, стадія реакти-

Таблиця. Показники специфічних маркерів EBV-інфекції у хворих на орофациальний кандидоз

Маркери EBV-інфекції	Кількість хворих (n = 32)
Анти-EBV IgG EA (до раннього антигену)	10
Анти-EBV IgG VCA (до капсидного антигену)	10
Анти-EBV IgG EBNA (до ядерного антигену)	32
Анти-EBV IgM VCA (до капсидного антигену)	18
ДНК EBV у крові	11
ДНК EBV у слині	26

вації процесу — виявлення у хворих анти-EBV IgM VCA.

Враховуючи результати дослідження, слід зауважити, що поєднання вірусу Епштейна — Барр з орофациальним кандидозом сприяє резистентності до лікування грибкової інфекції. Тому до комплексного лікування було включено етіотропні засоби противірусної активності. Так, у дорослих ми застосовували: ацикловір («Медовір») по 800 мг перорально 5 разів на добу через рівні проміжки часу, 10 дб. Крім препаратів групи ацикловіру, застосовували препарати інтерферонів. Підставою для цього є їхня здатність пригнічувати процес розмноження віріонів та знижувати концентрацію у крові й тканинах. Інтерферони пригнічують білки, що входять до складу оболонки, капсиду й геному вірусів. Препарати інтерферонів-α («Лаферобіон», «Лафе-

рон») призначали пацієнтам у середній дозі 1 млн МО внутрішньом'язово через день № 10.

У дітей та підлітків використовували «Ліпоферон» у таких вікових дозах: від 3 до 7 років — по 0,5 млн МО 1 раз на добу, від 7 до 15 років — 1 млн МО 2 рази на добу; 15—18 років — по 1 млн МО 3 рази на добу. Курс лікування становив 10 дб.

Паралельно для лікування кандидозу було використано протикандидозні препарати групи флуконазолу («Фунготек», «Медофлюкон») у вікових дозах, вітаміни групи В та антигістамінні препарати, місцево — крем «Пімафукорт» протягом 2—3 тижнів.

У хворих з поєднаною мікотично-вірусною інфекцією з третього-п'ятого дня лікування зникали заїди, почервоніння та лущення шкіри, зменшувалася сухість шкіри, поліпшувався соматичний стан.

Висновки

Таким чином, використання в комплексному лікуванні хворих з орофациальним кандидозом, поєднаним з вірусом Епштейна — Барр, препаратів групи ацикловірів та рекомбінантного α-інтерферону сприяло підвищенню ефективності терапії.

У практичній діяльності лікар-дерматолог зустрічається із ситуаціями, коли для встановлення діагнозу та призначення лікування необхідні глибокі знання не лише дерматологічної патології, а й суміжної інфекційної патології, що ще раз свідчить про мультидисциплінарний характер дерматології.

Список літератури

1. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа): Методические рекомендации // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2011.— № 2 (41).— С. 30—36.
2. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа): Методические рекомендации // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2011.— № 4 (43).— С. 69—75.
3. Крамарев С.А., Выговская О.В. Хроническая Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей: клинические проявления, диагностика, лечение с использованием препарата Липоферон // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2010.— № 9—10 (38—39).— С. 60—68.
4. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.М., Кулага С.М. Грибковые болезни и их осложнения. Клиника, диагностика, лечение: Руководство для врачей.— Луганск: Элтон-2, 2006.— 520 с.
5. Куртасова Л.М., Андреева А.А., Голованова А.Е. Иммунологические показатели и цитокиновый статус в динамике инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна — Барр у детей // Алергол. и иммунол.— 2008.— Т. 9, № 2.— С. 218—222.
6. Маричев І.Л. Серологічні і молекулярно-біологічні методи дослідження при інфекції, викликаній вірусом Епштейн — Барр // Лаборат. діагност.— 2007.— № 4 (42).— С. 19—25.
7. Покровська Т.В. Динаміка цитокинового профілю у підлітків, хворих на гостру і хронічну Епштейна — Барр вірусну інфекцію // Інфекційні хвороби.— 2008.— № 4.— С. 30—35.
8. Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О. Ефективність застосування Гропрінозину у хворих із хронічною інфекцією, зумовленою вірусом Епштейна — Барра у стадії реплікації вірусу // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2011.— № 4 (43).— С. 60—68.
9. Юлиш Є.І., Волославець О.П., Кривоусков С.П. та ін. Роль вірусу Епштейна — Барр у стані здоров'я дітей, які часто і тривало хворіють // Інфекційні хвороби.— 2005.— № 2.— С. 34—39.
10. Sitki-Green D.L., Edwards R.H., Covington M.M., Raab-Traub N. Biology of Epstein — Barr virus during infection mononucleosis // J. Infect Dis.— 2004.— Vol. 189, N 3.— P. 483—492.
11. Tsai M.H., Hsu C.J., Yen M.H. et al. Epstein Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children // J. Microbiol. Immunol. Infect.— 2005.— Vol. 38.— P. 255—261.

Д.С. Полищук, С.И. Полищук, С.А. Бондарь

Терапия больных орофациальным кандидозом с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна — Барр

Проведено исследование, показывающее связь орофациального кандидоза с вирусом Эпштейна — Барр, при котором наблюдается усложнение течения орофациального кандидоза. Включение в комплексное лечение препаратов группы ацикловира, рекомбинантного α -интерферона, липоферона, флуконазола, антигистаминных, витаминов группы В способствовало повышению эффективности в лечении больных.

D.S. Polishchuk, S.Y. Polishchuk, S.A. Bondar

Therapy of the patients with orofacial candidiasis and Epstein–Barr virus infection

Research that shows connection of orofacial candidiasis with Epstein–Barr virus in which could increase possibility of complications of orofacial candidiasis was made. Inclusion into the complex treatment medicines of acyclovir group, recombinant α -interferon, lipoferon, fluconazol, antihistaminic drugs and vitamins B showed a high efficacy.