

Комбинированная терапия больных генитальным герпесом с использованием индуктора интерферона

Л.К. Глазкова, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, В.А. Гириш, Е.В. Ютяева, ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», кафедра кожных и венерических болезней, Центральная городская больница № 2 им. Миславского А.А. г. Екатеринбург

The combined therapy patients of genital herpes with use induction of interferon

L.K. Glazkova, V.A. Girsh, E. V. Yutyeva

Резюме

Приведены сведения об эпидемиологии, клинических проявлениях и лечении герпес-вирусных инфекций, в частности, генитального герпеса. Особое внимание уделено методам лечения с использованием индукторов интерферонов. Приведены данные исследования эффективности комбинированной терапии генитального герпеса с применением синтетического индуктора эндогенного интерферона гагоцела. **Ключевые слова:** герпес-вирусная инфекция, генитальный герпес, комбинированная терапия, индукторы интерферона.

Resume

Data about epidemiology, clinical displays and treatment a herpes-virus infections, in particular, genital herpes are resulted. The special attention is given to methods of treatment using inductions of interferon. The researches results of efficiency of genital herpes of the combined therapy with application of synthetic induction of endogenous interferon are cited. **Keywords:** herpes-virus infections, genital herpes, the combined therapy, inductions of interferon.

Введение

В практической деятельности врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями, вызванными вирусами семейства *Herpesviridae*, представители которого являются, как правило, оппортунистами. В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов герпеса: вирусы простого герпеса типа 1 и 2 (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы – вирус опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирусы герпеса человека 6,7 и 8 типов. Для этих вирусов характерна большая вариабельность, убиквитарность, высокая контагиозность, полиморфизм клинических проявлений и резистентность к проводимой терапии [4, 5, 8].

Герпес-вирусы относят к внутриклеточным возбудителям медленных вирусных инфекций человека, для которых характерны необычно продолжительный (месяцы и годы) инкубационный период, медленно прогрессирующее течение, необычность поражения органов и тканей. Герпесвирусы пожизненно персистируют в аксоноганглиальных структурах центральной и периферической нервной системы, в течение жизни человек многократно реинфицируется новыми штаммами вирусов герпеса, при этом возможно одновременное сосуществование нескольких видов вирусов. При нарушении динамического равновесия между иммунным гомеостазом и вирусами последние переходят в активную форму [8].

Генитальный герпес – герпес-вирусная инфекция, локализованная на наружных и внутренних половых органах, является одной из наиболее социально значимых проблем в клинической вирусологии. Ежегодно генитальным герпесом заболевает 500 000 человек, у большинства из них инфекция остается нераспознанной вследствие частых субклинических форм [4].

По ориентировочным данным, обращаемость в России к врачам различной специальностей (гинекологам, урологам, дерматологам) по поводу генитального герпеса составляет не более 15% от реальной частоты заболевания, а общее число больных, страдающих острыми и рецидивирующими формами генитального герпеса, может составлять более 20 млн. человек [4, 5].

ВПГ внедряется в организм человека через слизистые оболочки и кожные покровы при прямом контакте. Генитальный герпес обычно вызывается ВПГ-2. Установлено, что 20-50% взрослых имеют антитела к ВПГ-2, хотя при этом многие из них ни разу не переносили клинически выраженные эпизоды заболевания. В последние годы увеличилась частота случаев генитального герпеса, вызываемого ВПГ-1, что объясняется высокой популярностью орогенитальных контактов.

Для хронических вирусных инфекций характерно выраженное подавление интерфероногенеза. Интерфероны относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета) и представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью, что позволяет отнести их к полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам [2, 3].

Система интерферона действует через клеточные мембраны, предохраняя окружающие здоровые клетки от

Ответственный за ведение переписки
Ютяева Екатерина Васильевна, yutyeva@rambler.ru
620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3
ГОУ ВПО УГМА Росздрава

вирусной инфекции. Однако при применении препаратов интерферона в клинической практике отмечается ряд серьезных побочных эффектов: гриппоподобный синдром, диспепсические явления, судорожный синдром, транзиторная гипо- и гипертензия, отечность, цианоз, аритмии и тахикардия, кожные высыпания, лейко- и тромбоцитопения, снижение показателей красной крови, повышение уровня печеночных ферментов, креатинина, мочевой кислоты, протеинурия, альбуминурия [3].

Создание индукторов эндогенного интерферона и их применение показало, что они лишены перечисленных побочных эффектов и являются полноценной заменой препаратов экзогенного интерферона. Эти препараты «включают» синтез собственных (эндогенных) интерферонов в оптимальном соотношении между собой, что приводит к включению самых ранних реакций естественного иммунитета; эти препараты, в отличие от экзогенных, не обладают антигенностью [7].

Все разнообразные методики лечения герпесвирусных инфекций сводятся к трем главным подходам: иммунотерапия, химиотерапия и комбинированный метод [2, 3, 7].

Цель исследования – изучение эффективности комбинированной терапии генитального герпеса с применением синтетического индуктора эндогенного интерферона кагоцела.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 30 больных генитальным герпесом в возрасте от 18 до 50 лет, из них 22 (73,3%) женщины и 8 (26,7%) мужчин, причем 18 человек (60%) составляли лица молодого возраста до 30 лет. В возрасте до 20 лет было 4 пациента, самой многочисленной была группа в возрасте от 21 до 30 лет – 14 человек, старше 30 лет – 12 пациентов (Таб. 1). Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 50 лет, отсутствие беременности, тяжелой соматической патологии, наличие клинических проявлений и лабораторное подтверждение вирусывыделения в полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Средняя продолжительность заболевания составила $4,8 \pm 4,22$ года, у 4 пациентов диагностирован первичный клинический эпизод генитального герпеса.

По степени тяжести (в зависимости от частоты рецидивов) наблюдаемые пациенты распределились следующим образом (Таб. 3).

Для оценки эффективности комбинированной терапии больных генитальным герпесом нами использован пероральный индуктор эндогенных α -, β - и γ -интерферонов кагоцел (регистрационный номер Р N002027/01), который представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного

Таблица 1. Распределение больных генитальным герпесом по возрасту.

Возраст пациентов	Женщины	Мужчины	Всего
18-20	3	1	4
21-30	10	4	14
31-40	6	1	7
41-50	3	2	5

Таблица 2. Распределение больных генитальным герпесом в зависимости от типа вируса.

Тип вируса	Число больных	%
ВПГ-1	6	20
ВПГ-2	11	36,7
ВПГ-1 и ВПГ-2	13	43,3
Всего	30	100

Таблица 3. Распределение больных генитальным герпесом в зависимости от частоты рецидивов.

Количество рецидивов в год	Степень тяжести генитального герпеса	Число больных N=30	%
1-3	Легкая	3	10
4-6	Средняя	14	46,7
Более 6	Тяжелая	13	43,3

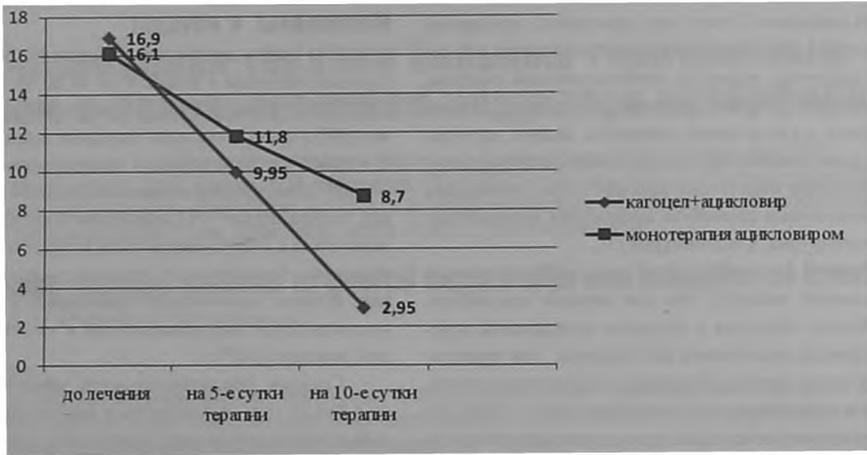


Рисунок 1. Оценка эффективности терапии в баллах в среднем по группам у больных генитальным герпесом.

полифенола. Препарат оказывает выраженное противовирусное, иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие.

В ходе клинического изучения эффективности и переносимости препарата кагоцел были сформированы две группы пациентов. Первую группу (основную) составили 20 больных (5 мужчин и 15 женщин), которые получали комбинированную терапию ацикловиром и кагоцелом, из которых один мужчина был с легким течением, 2-е имели среднее и 2-е – тяжелое течение заболевания. Среди женщин одна имела легкое, 8 – среднее и 6 – тяжелое течение генитального герпеса.

Во вторую группу (сравнения) мы включили 10 пациентов, которые получали монотерапию синтетическим нуклеозидом ацикловир, среди которых наблюдались 3 мужчины и 7 женщин. У мужчин один имел легкое течение заболевания, один – среднее и один – тяжелое. Среди женщин данной группы 3 страдали средней и 4 – тяжелой степенью генитального герпеса.

Пациенты основной группы получали ацикловир 200 мг 5 раз в сутки и кагоцел 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Пациенты группы сравнения получали ацикловир 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней.

Эффективность терапии оценивалась по динамике жалоб и симптомов генитального герпеса по Борисенко Л.К., 1998, [1] до лечения, на 5-е и 10-е сутки после начала терапии.

Обработка данных и статистический анализ производили с использованием прикладного пакета STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

В ходе изучения жалоб и клинических проявлений на 5-е сутки терапии больных генитальным герпесом выявлена положительная динамика разрешения симптомов заболевания. Средние показатели в обеих группах значи-

тельно ниже по сравнению с исходными (Рис. 1).

Более значимые результаты получены на 10-е сутки лечения. Сравнительный анализ клинической оценки эффективности терапии показал, что в основной группе больных разрешение проявлений генитального герпеса происходили быстрее по сравнению с пациентами группы сравнения (16,9±7,6 и 16,1±7,5 соответственно до лечения; 9,95±5,36 и 11,8±6,1 соответственно на 5-е сутки терапии; 2,95±1,99 и 8,7±5,1 соответственно на 10-е сутки терапии; p<0,05).

При контрольном клиническом исследовании через 1 месяц после окончания терапии зафиксировано клиническое выздоровление у пациентов обеих групп.

При оценке переносимости терапии неблагоприятных явлений не отмечено ни в основной группе, ни в группе сравнения.

В качестве примера, подтверждающего эффективность комбинированного метода терапии с использованием индуктора эндогенного интерферона, приводим описание клинического случая.

Большая К., 19 лет. Диагноз: первичный эпизод генитального герпеса. Больная в течение двух недель, начала заболевания после переохлаждения.

Тяжесть заболевания оценена в 17 баллов (по шкале Борисенко Л.К., 1998). Беспокоит выраженная болезненность наружных половых органов (2 балла), выраженные зуд и жжение (по 2 балла). Объективно: очаги множественные (2 балла), представлены сгруппированными пузырьковыми элементами (2 балла) на отечном гиперемированном фоне (соответственно по 1 баллу), множественными эрозиями (2 балла) в области больших и малых половых губ, в перианальной области (2 балла), множественные серозно-гнойные корки (1 балл). Отмечена двусторонняя паховая лимфаденопатия, при бимануальном исследовании выявлена резкая болезненность в области крестцовых ганглиев (2 балла). Диагноз генитального герпеса верифицирован ПЦР, выявлен ВПГ 2 типа

(Рис. 2 (на обложке журнала).

Пациентка получала комбинированную терапию ацикловиром и кагоцелом в течение 5 дней. Отмечена значительная положительная динамика (регресс везикулезных элементов, частичная эпителизация эрозий, уменьшение размеров и болезненности регионарных лимфоузлов) после окончания терапии - уменьшение тяжести проявлений с 17 до 3 баллов (Рис. 3 (на обложке журнала). К 10 дню наблюдения сохранялись единичные корочки (1 балл), незначительная лимфаденопатия (1 балл), данные проявления разрешились в течение одного месяца.

Переносимость терапии отмечена как удовлетворительная, побочных явлений не отмечено.

Анализируя результаты лечения больных в основной группе и группе сравнения, мы пришли к выводу, что в процессе комбинированной терапии синтетическим нуклеозидом и индуктором интерферона снижение среднего показателя тяжести клинических проявлений гени-

тального герпеса было значительнее, чем при монотерапии синтетическим нуклеозидом ($13,95 \pm 1,76$ и $7,4 \pm 2,87$ соответственно; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия больных генитальным герпесом с использованием индуктора интерферона в 1,88 раза эффективнее по сравнению с монотерапией синтетическим нуклеозидом.

Выводы

1. Синтетический индуктор эндогенного интерферона кагоцел является безопасным и эффективным противовирусным препаратом для комбинированной терапии больных генитальным герпесом.

2. Применение кагоцела в комбинированной терапии в 1,88 раза эффективнее по сравнению с монотерапией синтетическим нуклеозидом ацикловир.

3. Кагоцел может быть рекомендован для широкого применения в составе комбинированной терапии эпизодов генитального герпеса. ■

Литература:

1. Борисенко Л.К. Сравнительная терапевтическая и профилактическая эффективность аллизарина и ацикловира у больных рецидивирующим генитальным герпесом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук М., 1998.
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
3. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. Смоленск; 1997.
4. Халдин А.А., Баскакова Д.В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы). Consilium medicum 2007; 1(9).
5. Шульженко А.Е., Викулов Г.Х., Тугушкына Т.В. Герпетические инфекции у человека: настоящее и будущее. Трудный пациент 2003; 1(4): 6-15.
6. Alrabiah F. A., Sacks S. L. New Antiherpesvirus Agents. Drugs 1996; 52 (1): 17-32.
7. Miller RL, Tomai MA, Harrison CJ, Bernstein DI. Immunomodulation as a treatment strategy for genital herpes: review of the evidence. Int Immunopharmacol 2002; Mar; 2(4): 443-51.
8. Whitley R.J., Kimerlin D. W., Roizman B. Herpes simplex viruses. Clin. Infect. Dis 1998; (Vol. 26): 541.

Иллюстрации к статье Л.К. Глазковой, В.А. Гирш, Е.В. Ютяевой «Комбинированная терапия больных генитальным герпесом с использованием индуктора интерферона».



Рисунок 2. Больная К. до начала терапии



Рисунок 3. Больная К. на 10 сутки наблюдения