

Комбинированная терапия больных рецидивирующей аногенитальной герпетической инфекцией

М. Р. РАХМАТУЛИНА

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва

Combined Therapy of Patients with Recurring Anogenital Herpes Infection

M. R. RAKHMATULINA

State Scientific Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow

В статье приведены современные представления об этиологии и эпидемиологии аногенитальной герпетической инфекции. Изложены основные механизмы иммунологических нарушений при генитальном герпесе. Представлены результаты собственных исследований по оценке эффективности и безопасности применения препарата Циклоферон в комбинированной терапии больных с рецидивирующей аногенитальной герпетической инфекцией. Клиническая эффективность комбинированной терапии (ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней в комбинации с линиментом циклоферона, применяемым наружно на область высыпаний 2 раза в сутки в течение 5 дней) у пациентов с рецидивирующей аногенитальной герпетической инфекцией составила 85%, что на 25% выше, чем в группе контроля.

Ключевые слова: аногенитальная герпетическая инфекция, вирусы простого герпеса I и II типа, Циклоферон.

Up-to-date conceptions of etiology and epidemiology of anogenital herpetic infection are described. The main mechanisms of immunological shifts in subjects with anogenital Herpes infection are discussed. The efficacy and safety of cycloferon in the combined treatment of patients with recurring anogenital herpetic infection were estimated. The clinical efficacy of the combined therapy (acyclovir in a dose of 200 mg 5 times a day for 5 days + cycloferon liniment applied topically on the eruptions twice a day for 5 days) was 85% or 25% higher vs. the control.

Key words: anogenital Herpes infection, types I and II Herpes simplex, cycloferon.

Введение

Генитальный герпес (ГГ) является хроническим рецидивирующим вирусным заболеванием, которое вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) — *Herpes simplex* II и/или I типа и передается преимущественно половым путем. *Herpes simplex* обладает одинаковым тропизмом как к эпителиальным, так и к нервным клеткам, что определяется наличием соответствующих клеточных рецепторов. Отличительным свойством представителей этого семейства вирусов является способность вызывать хроническую латентную инфекцию, т. е. способность к длительному (пожизненному) персистенции с последующей периодической реактивацией.

Первичное заражение приводит к размножению (репликации) вируса в месте инвазии и сопровождается цитопатическим действием. Затем вирус перемещается либо по нервному стволу, либо распространяется гематогенным

путём до нейронов региональных нервных ганглиев, где сохраняется в межрецидивный период (иногда на протяжении всей жизни человека), поддерживая латентную фазу заболевания. В момент реактивации вирус распространяется по нервным пучкам.

В большинстве наблюдений инфекционным агентом при генитальном герпесе является ВПГ II типа, однако, как показывает мировая практика, до 30% случаев генитального герпеса вызывается ВПГ I типа, что объясняется бытовым и орально-генитальными путями заражения. Входными воротами для генитального герпеса служат кожные покровы и слизистые оболочки наружных гениталий и влагалища. Заболевание передается преимущественно при сексуальных контактах от больного генитальным герпесом или носителя ВПГ. Инфицирование может происходить как при наличии клинической симптоматики герпетической инфекции у партнёра, являющегося источником заболевания, так и при её отсутствии, но в период выделения вируса, что имеет важное эпидемиологическое значение.

Генитальный герпес является наиболее распространённым язвенным заболеванием половых

© М. Р. Рахматулина, 2011

Адрес для корреспонденции: 107014 Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6. Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии

органов. Сероэпидемиологические исследования, проведённые в США, указывают на повсеместное распространение генитальной герпетической инфекции. Ежегодно генитальным герпесом заболевают 500000 человек. У большинства из них инфекция остаётся нераспознанной вследствие частых субклинических форм [1].

Частота инфицирования вновь приобретённым ВПГ II типа составляет 5,1 на 100 человек в год. В избранных группах частота герпетической инфекции выше. Так, антитела к ВПГ II типа были обнаружены у 23% пациентов венерологических клиник Лондона, в то время как у доноров крови этот показатель составлял 8%. В тех же группах частота инфицирования ВПГ I типа составляла 60 и 45% соответственно [2,3].

Согласно существующей международной классификации различают первичный и рецидивирующий генитальный герпес. Последний, в свою очередь, подразделяется на типичную и атипичную клинические формы и бессимптомное выделение вируса.

Рецидивирующая инфекция, как правило, диагностируется у пациентов, имеющих одновременно симптомы генитального герпеса и антитела к реактивированному типу вируса. У половины из них рецидив генитального герпеса возникает в первые 6 месяцев от перенесённого первичного эпизода. Тяжесть и продолжительность клинических проявлений при рецидивах менее выражены, чем при первичной форме генитального герпеса. Обычно длительность рецидива составляет 7–10 дней. Рецидивы при инфицировании ВПГ II типа возникают раньше и чаще, чем при ВПГ I типа.

Факторами, способствующими рецидивированию генитального герпеса, являются снижение иммунологической реактивности, тяжёлые интеркуррентные заболевания, резкая перемена климата, медицинские манипуляции (аборты и введение внутриматочных контрацептивов, гистероскопия) и др.

Реакция иммунологической системы человека в ответ на внедрение вируса простого герпеса включает выработку антител, запуск механизмов клеточной защиты и выработку интерферонов.

В многочисленных исследованиях доказаны такие нарушения в различных звеньях иммунного ответа во время рецидивов герпетической инфекции, как недостаточная выработка противогерпетических гаптотипоспецифических иммуноглобулинов G и/или снижение avidности («прилипчивости») антител-иммуноглобулинов M; резкое снижение уровня интерферонов на пике виремии при рецидивирующей инфекции и нарушение выработки гаптотипоспецифических T-киллеров [4].

Интерфероны представляют собой семейство секретируемых гликопротеинов, продуцируемых

большинством эукариотических клеток в ответ на различные индукторы вирусной и невирусной природы. Все интерфероны индуцируют в клетках-мишенях противовирусное состояние, а также имеют в отношении клеток ряд других биологических функций, например, ингибируют рост и размножение клеток, увеличивают экспрессию поверхностных антигенов, супрессируют некоторые функции T-лимфоцитов и B-лимфоцитов, увеличивают активность натуральных киллеров и др. По антигенной специфичности интерфероны делятся на альфа-, бета- и гамма-интерфероны, что соответствует прежним обозначениям лейкоцитарного, фибробластного и иммунного интерферонов соответственно.

Циклоферон является противовирусным, иммунокорректирующим и противовоспалительным лекарственным средством, основной клинический эффект действия которого связан с индукцией раннего альфа-интерферона. Основными клетками-продуцентами интерферона, после введения линимента Циклоферона, являются эпителиальные клетки и лимфоидные элементы слизистой оболочки. В зависимости от типа инфекции имеет место преобладание активности того или иного звена иммунитета. Циклоферон активизирует T-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями T-хелперов и T-супрессоров. Препарат повышает биосинтез функционально полноценных антител (высокоавидных), способствующих более эффективной терапии, нормализует показатели клеточного иммунитета.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности линимента Циклоферона в комбинированной терапии больных с рецидивирующей аногенитальной герпетической инфекцией.

Материал и методы

Проведено клинико-диагностическое обследование и лечение 40 пациентов обоего пола, которые были разделены на 2 группы. В I группу было включено 20 пациентов с диагнозом «Рецидивирующая аногенитальная герпетическая инфекция», которым проводилась терапия ацикловиром по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней в комбинации с линиментом циклоферона, применяемым наружно на область высыпаний 2 раза в сутки в течение 5 дней. Во II группу было включено также 20 пациентов с тем же диагнозом, при этом проводилась терапия ацикловиром по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней.

На момент обращения за медицинской помощью длительность заболевания у всех пациентов составляла не менее одного года: у 8 пациентов она составляла от 1,5 до 2 лет, у 14 пациентов — от 3 до 4 лет и у 18 пациентов — от 5 лет и более. В течение последнего года у всех пациентов было не менее 3 рецидивов генитального герпеса, при этом 28 пациентов свидетельствовали о наличии 3–4 эпизодов заболевания, у 4 пациентов регистрировалось 4–5 рецидивов генитального герпеса, у 8 пациентов — более 5 рецидивов.

Всем пациентам был проведён комплекс лабораторных исследований, включавший в себя исследование соскобов с патологических высыпаний методом ПЦР для идентифика-

Таблица 1. Динамика объективной клинической симптоматики заболевания у пациентов I и II групп

Оцениваемые признаки	Группа I (n=20)				Группа II (n=20)			
	до начала терапии		через 8 дней после начала терапии		до начала терапии		через 8 дней после начала терапии	
	абс	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Патологические высыпания/образования в области половых органов и перианальной области:	20	100	3	15,0	20	100	3	15,0
эрозивные	4	20,0	—	—	7	35,0	—	—
эрозивные в стадии эпителизации	—	—	3	15,0	—	—	3	15,0
везикулёзные	8	40,0	—	—	8	40,0	—	—
везикулёзно-эрозивные	7	35,0	—	—	3	15,0	—	—
пустулёзные	1	5,0	—	—	—	—	—	—
эрозивно-язвенные	—	—	—	—	1	5,0	—	—
язвенные	—	—	—	—	1	5,0	—	—
трещины	—	—	—	—	—	—	1	5,0
Гиперемия и отечность в области половых органов	12	60,0	—	—	14	70,0	—	—
Патологические выделения	5	25,0	1	5,0	4	20,0	—	—
Уплотнение и инфильтрация стенки уретры	1	5,0	—	—	1	5,0	—	—

ции ВПГ I и II типов и серологические исследования на сифилис (RPR, ИФА), ВИЧ, гепатиты В и С. Согласно результатам проведённых исследований, у 39 пациентов был идентифицирован ВПГ II типа, у 1 пациента — ВПГ I типа.

Результаты и обсуждение

При обращении за медицинской помощью пациенты как I, так и II группы предъявляли жалобы на наличие патологических высыпаний в области половых органов и перианальной области в 100% случаев, боль в области высыпаний — 8 (40,0%) и 17 (85,0%) пациентов соответственно, наличие патологических выделений из половых органов — 5 (25,0%) и 3 (15,0%) пациента соответственно, зуд в области половых органов — 14 (70,0%) и 13 (65,0%) пациентов соответственно, жжение в области половых органов — 16 (80,0%) и 19 (95,0%) пациентов соответственно, гиперемия в области высыпаний — 12 (60,0%) и 14 (70,0%) пациентов соответственно, болезненность при мочеиспускании — 5 (25,0%) и 5 (25,0%) пациентов соответственно, болезненность при половых контактах — 5 (25,0%) и 10 (50,0%) соответственно и боль в нижней части живота — 2 (10,0%) пациента II группы.

Длительность настоящего рецидива заболевания у всех пациентов составляла от 1 до 2 дней.

При объективном обследовании патологические высыпания в области половых органов и перианальной области были зарегистрированы у всех пациентов I и II групп: эрозивные высыпания были выявлены у 4 (20,0%) и 7 (35,0%) пациентов соответственно, везикулёзные — у 8 (40,0%) и 8 (40,0%) соответственно, везикулёзно-эрозивные — у 7 (35,0%) и 3 (15,0%) соответственно, пустулёзные — у 1 (5,0%) пациента I группы, эрозивно-язвенные — у 1 (5,0%) пациента II группы и язвенные высыпания — у 1 (5,0%) пациента II группы. Также при объективном обследовании была выявлена гиперемия и отёчность в области высыпаний у 12 (60,0%) пациентов I группы и 14 (70,0%)

пациентов II группы. У 5 (25,0%) пациентов I группы и у 4 (20,0%) пациентов II группы наблюдались патологические (слизисто-гнойные, слизистые мутные) выделения из половых путей. При локализации патологических высыпаний в области уретры у 1 (5,0%) пациента I группы и у 1 (5,0%) пациента II группы регистрировалось уплотнение и инфильтрация стенки уретры.

Оценка эффективности, безопасности и переносимости проводимой терапии выполнялась на 8 ± 2 , 38 ± 2 , 68 ± 7 и 98 ± 7 дни от начала терапии.

На 8-й день после начала терапии жалобы со стороны мочеполовой системы отсутствовали у 20 (100%) пациентов I группы. Пациенты II группы предъявляли жалобы на болезненность при половых контактах — 1 (5,0%) пациент, жжение в области половых органов — 1 (5,0%) пациент, боль в нижней части живота — 1 (5,0%) пациент. У 17 (85,0%) пациентов II группы отсутствовали субъективные симптомы заболевания.

При физикальном обследовании эрозивные элементы в стадии эпителизации в области половых органов наблюдались у 3 (15,0%) пациентов I группы и у 3 (15,0%) пациентов II группы. У 1 (5,0%) пациента II группы в области половых органов визуализировалась трещина слизистой оболочки. У 1 (5,0%) пациентки I группы наблюдались симптомы кандидозного вульвовагинита (гиперемия в области наружных половых органов и творожистые выделения в заднем своде влагалища).

Согласно полученным данным, у 85% пациентов I группы и у 80% пациентов II группы на момент завершения терапии было зарегистрировано полное клиническое излечение, у 15% и 15% обследованных соответственно — клиническое улучшение. У 1 пациента II группы клинического улучшения зарегистрировано не было (табл. 1).

Кроме вышеуказанных параметров в процессе наблюдения оценивались следующие признаки: число дней от начала терапии до исчезновения у

Таблица 2. Сравнительные данные (% больных) по показателям продолжительности исходного рецидива генитального герпеса у пациентов I и II групп

Оцениваемые признаки	Группа I (n=20)				Группа II (n=20)			
	через 1 день	через 2 дня	через 3 дня	через 4 дня	через 1 день	через 2 дня	через 3 дня	через 4 дня
Герпетические высыпания*	—	70,0	10,0	5,0	—	50,0	30,0	—
Боль в области высыпаний	62,5	25,0	12,5	—	41,2	47,0	11,8	—
Зуд в области половых органов	85,7	14,3	—	—	23,1	61,5	15,4	—
Жжение в области половых органов	68,7	31,3	—	—	20,0	70,0	10,0	—
Болезненность при мочеиспускании	—	60,0	40,0	—	—	40,0	60,0	—
Болезненность при половых контактах	—	40,0	40,0	20,0	—	11,1	1,1	77,8

Примечание. * — у остальных пациентов разрешение симптомов регистрировалось в более поздние сроки.

пациента клинических проявлений (табл. 2), субъективная оценка пациентом своего состояния, оценка пациентом переносимости проведённой терапии, оценка пациентом эффективности проведённой терапии.

Согласно полученным данным, 14 (70%) пациентов I группы и 10 (50%) пациентов II группы свидетельствовали об исчезновении герпетических высыпаний через 2 дня после начала терапии, 2 (10%) и 6 (30%) соответственно — через 3 дня, 1 (5%) пациент I группы — через 4 дня. Об исчезновении боли в области высыпаний через 1 день свидетельствовали 5 (62,5%) пациентов I группы и 7 (41,2%) пациентов II группы, через 2 дня — 2 (25%) и 8 (47,0%) соответственно, через 3 дня — 1 (12,5%) и 2 (11,8%) пациента соответственно. Исчезновение чувства жжения в области высыпаний через 1 день после начала терапии отмечали 11 (68,7%) пациентов I группы и 4 (20,0%) пациентов II группы, через 2 дня — 5 (31,3%) и 14 (70,0%) пациентов соответственно, через 3 дня — 2 (10,0%) пациента II группы. Аналогичные показатели были зарегистрированы в отношении исчезновения чувства зуда в области поражения: через 1 день после назначения терапии купирование симптома регистрировалось у 12 (85,7%) пациентов I группы и у 3 (23,1%) пациентов 2 группы, через 2 дня — у 2 (14,3%) и 8 (61,5%) пациентов соответственно, через 3 дня — у 2 (15,4%) пациентов II группы. Разрешение явлений дизурии было достигнуто через 2 дня после назначения терапии у 3 (60,0%) пациентов I группы и у 2 (40,0%) пациентов II группы, через 2 дня — у 2 (40,0%) и 3 (60,0%) пациентов соответственно. Об исчезновении болезненности при половых контактах через 2 дня после назначения терапии свидетельствовали 2 (40,0%) пациента I группы и 1 (11,1%) пациент II группы, через 3 дня — 2 (40,0%) и 1 (11,1%) пациент соответственно, через 4 дня — 1 (20,0%) и 7 (77,8%) пациентов соответственно.

Таким образом, у большинства пациентов I группы разрешение субъективных и объективных симптомов заболевания наблюдалось через 1—2

дня после начала терапии, у пациентов II группы — через 2—3 дня после начала терапии.

Также на момент завершения терапии проводился анализ результатов оценки пациентом своего состояния после проведённой терапии, оценки переносимости проведённого лечения и общей оценки эффективности терапии. Согласно полученным данным, своё субъективное состояние как «отличное» оценили 13 (65,0%) пациентов I группы и 8 пациентов (40,0%) II группы, как «хорошее» — 7 (35,0%) пациентов I группы и 12 (60,0%) пациентов II группы.

Показатели оценки переносимости проведённой терапии как «отличные» были зарегистрированы у 15 (75,0%) пациентов I группы и 12 (60,0%) пациентов II группы, как «хорошие» — у 5 (25,0%) и 8 (40,0%) пациентов соответственно.

Общая эффективность проведённой терапии была оценена как «отличная» 13 (65,0%) пациентами I группы и 8 (40,0%) пациентами II группы, как «хорошая» — 7 (35,0%) пациентами I группы и 12 (60,0%) пациентами II группы.

Через 38 ± 2 дней от начала терапии ни у одного из пациентов не было зарегистрировано субъективных и объективных клинических проявлений герпетической инфекции. Однако, при дальнейшем наблюдении в сроки от 50 до 68 дней от начала терапии у 3 (15,0%) пациентов II группы были выявлены эрозивные и везикулёзно-эрозивные высыпания в области половых органов. Диагноз аногенитальной герпетической инфекции был подтвержден лабораторно (идентифицирован ВПГ II типа в биоматериале, полученном от пациентов).

К моменту заключительного этапа наблюдения клинические проявления герпетической инфекции были выявлены у 3 (15,0%) пациентов I группы и у 3 (15,0%) пациентов II группы.

Таким образом, рецидивы аногенитальной герпетической инфекции на момент завершения периода наблюдения были зарегистрированы у 3 (15,0%) пациентов I группы и у 6 (30,0%) пациентов II группы. Продолжительность промежутка времени между началом активной терапии и началом следующего рецидива генитального герпеса у 3 (15,0%) пациентов I группы и у 3 (15,0%) па-

циентов II группы составила в среднем 3 месяца. У 3 (15,0%) пациентов II группы рецидив заболевания был зарегистрирован ранее — через 2 месяца от начала активной терапии.

Доля пациентов, у которых не отмечено новых рецидивов генитального герпеса за время наблюдения составила 85% в I группе и 60% — во II группе.

При оценке общей эффективности проведённой терапии были получены следующие результаты: у 3 (15,0%) пациентов I группы и у 6 (30,0%) пациентов II группы общая эффективность была оценена как неудовлетворительная, у 3 (15,0%) и 3 (15,0%) соответственно как хорошая, у остальных пациентов обеих групп как отличная.

При общей оценке переносимости проведённой комбинированной терапии 4 (20,0%) пациента I группы свидетельствовали о хорошей переносимости проведённой терапии, 16 (80,0%) — об отличной переносимости. Нежелательных лекарственных явлений на фоне терапии зарегистрировано не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. Division of STD Prevention CFDCAP. Sexually transmitted disease surveillance, 1996. Atlanta: CDC 1997.
2. Cowan F. M., Johnson A. M., Ashley R. et al. Relationship between antibodies to *Herpes simplex virus* (HSV) and symptoms of HSV infection. *J Infect Dis* 1996; 174: 470.
3. Nahmias A. J., Lee F. K., Bechman-Nahmias S. Sero-epidemiological and sociological patterns of *Herpes simplex virus* infection in the world. *Scand J Infect Dis* 1990; 69: 19.
4. Буданов П. В. Проблемы терапии рецидивирующего генитального герпеса. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004; 4: 3: 94—98.

Заключение

Клиническая эффективность комбинированной терапии (ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней в комбинации с линиментом циклоферона, применяемым наружно на область высыпаний 2 раза в сутки в течение 5 дней) у пациентов с рецидивирующей аногенитальной герпетической инфекцией составила 85%. У пациентов, получавших в качестве терапии ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней, клиническая эффективность лечения составила 60%. Все пациенты, получавшие комбинированную терапию, отметили переносимость препарата Циклоферон как отличную либо хорошую, нежелательных лекарственных явлений на фоне проводимой терапии зарегистрировано не было.