

УДК 618.1 : 616.523 : 615.37

Н.В. Шперлинг, А.В. Шаропина

E-mail: shperling@mail.tomsknet.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА И ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ГЕРПЕСЕ

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Одной из часто встречаемых инфекций, передаваемых половым путем, является герпесвирусная инфекция (ГВИ) гениталий (генитальный герпес, простой герпес гениталий). Разнообразные клинические проявления, частые рецидивы заболевания наносят психологический ущерб личности больных, вызывая снижение эмоциональной и физической активности, нарушение социальной адаптации [1, 2].

Развитие ГВИ связано с иммунным статусом инфицированного человека. Инфекция инициирует иммунодефицит и снижение противовирусной защиты, способствуя персистенции возбудителя – вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го или 2-го типа [3].

Современные принципы лечения ГВИ гениталий обоснованы с учетом этиопатогенеза и клиники заболеваний, терапевтических свойств лекарственных средств. Однако, несмотря на множество способов лечения генитального герпеса, клиническую проблему представляет резистентность к терапии, что связано с невозможностью полного удаления вируса из организма, вариабельностью чувствительности больных, и резистентностью ВПГ к используемым препаратам и др. Решение данной проблемы требует поиска эффективных методов терапии инфекции [4].

В последние годы для лечения генитального герпеса нашли широкое применение препараты α -, β -, γ -интерферона (ИФН) и индукторы ИФН, обладающие противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием [5]. Сравнительно высокая эффективность этих препаратов при вирусных инфекциях способствует появлению на рынке лекарств новых препаратов этих фармакологических групп, что диктует необходимость изучения их клинических и фармакологических эффектов, систематизации подходов к применению. Целью настоящего исследования явилось установление клинических эффектов препаратов ИФН и индукторов ИФН при генитальном герпесе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Больные генитальным герпесом (196 человек) в соответствии с классификацией [6] были распределены на группы с аритмичным типом течения заболе-

вания (I группа – колебание продолжительности ремиссий между рецидивами варьировало от 2-3 нед до 2-3 мес), монотонным (II группа – 6-8 рецидивов в год с периодами ремиссий приблизительно равной продолжительности – 2-3 нед) и стихающим (III группа – увеличение со временем продолжительности ремиссии от 3 нед до 3 мес). Диагноз основывался на жалобах, анамнезе, данных общего и локального (гинекологического/урологического) статуса, наличии ВПГ 1/2 типов в соскобах с пораженных тканей, переднего и заднего сводов влагалища, уретры, шейки матки, вульвы (метод полимеразной цепной реакции). Дифференциальную диагностику герпетических высыпаний проводили с первичным сифилисом, кандидозным баланопоститом, аллергическим дерматитом.

Герпетические поражения кожи и слизистых оболочек у женщин проявлялись единичными и множественными очагами в области наружного отверстия уретры, половых губ, вульвы, передней и задней спайки влагалища, эрозивным поражением эпителия влагалища и шейки матки (при влагалищном исследовании), трещинами или сгруппированными пузырьковыми высыпаниями на коже промежности и перианальной области. У мужчин герпетические высыпания располагались на головке, венечной борозде, уздечке, внутреннем и наружном листках крайней плоти, в уретре, наружном теле полового члена, промежности и в перианальной области на гиперемированном отечном фоне.

После формирования основных групп пациентов каждая из них была разделена на подгруппы по 10-13 человек в зависимости от назначенного лечения, включавшего прием индукторов ИФН (йодантипирин – подгруппа А, циклоферон – подгруппа Б, амиксин – подгруппа В) и препаратов, содержащих α -ИФН («Виферон-3» – подгруппа Г, «Генферон» – подгруппа Д). Кроме того, все пациенты получали традиционное лечение ацикловиром. Пациенты в соответствующих подгруппах сравнения иммуностропную терапию не получали.

В случаях возникновения рецидивов заболевания всем пациентам проводили повторную терапию. При наличии воспалительных заболеваний неспецифической этиологии урогенитальной сферы проводили лечение этих заболеваний общепринятыми методами.

Генферон, виферон, циклоферон, амиксин, ацикловир назначали в соответствии с инструкциями по применению препаратов. Йодантипирин применяли согласно авторской схеме (патент РФ на изобретение №2339377 от 27.11.2008 г.): внутрь по 300 мг 3 раза в день в течение 2 дней, затем 200 мг 3 раза в день, 100 мг 3 раза в день 5 дней, 100 мг 1 раз в день на протяжении 60 дней.

Оценку выраженности симптомов ГВИ гениталий на момент обращения, в ходе лечения и при рецидивах проводили по разработанной нами балльной системе (табл. 1).

Таблица 1

Критерии тяжести клинических проявлений генитального герпеса

Симптомы	Степень выраженности симптомов, балл		
	1	2	3
Боль, зуд, жжение в области высыпаний	Мало выраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общее недомогание	Отсутствует	Имеется	Выраженное
Наличие герпетических элементов (пузырьки, язвы, трещины)	Единичные	Небольшое количество	Множественные
Эритема и отечность	Мало выраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общая площадь высыпаний	До 2 см ²	От 2 до 5 см ²	Более 5 см ²
Температура тела	Нормальная	До 37,2°C	Более 37,2°C
Увеличение паховых лимфатических узлов	Отсутствует	Единичное	Множественное

Для оценки результатов исследования использовали методы статистического описания. Все результаты представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего. Сравнение измеряемых показателей проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для аритмичного течения генитальной ГВИ была характерна выраженная симптоматика, при этом болевые ощущения выходили на первый план и были связаны с большой распространенностью герпетических элементов. При монотонном течении заболевания основным проявлением было выраженное (до 3 баллов) общее недомогание без существенной клинической симптоматики; при стихающем – субъективные ощущения без признаков лимфаденита и жалоб на общее недомогание (табл. 2).

Лечение больных с аритмичным течением генитального герпеса положительно влияло на клиническую симптоматику заболевания. Преимущество имели виферон и генферон: через 5 сут после начала приема препаратов у пациентов уменьшалась выраженность субъективной и объективной симптоматики, но сохранялись температурная реакция и паховый лимфаденит. Генферон проявлял ярко выраженный обезболивающий эффект, виферон уменьшал общее недомогание. Индукторы ИФН у больных аритмичной формой ГВИ оказывали терапевтическое действие в более поздние

сроки от начала лечения. Йодантипирин снижал температуру тела и уменьшал выраженность эритемы. Монотерапия ацикловиром была менее эффективна по сравнению с комплексной терапией – выраженность симптомов снижалась только через 10 сут от начала лечения.

В целом по силе воздействия на клиническую симптоматику генитального герпеса аритмичного течения препараты распределились в порядке уменьшения эффективности: генферон > виферон > йодантипирин > циклоферон > амиксин.

Клиническая эффективность интерферонотерапии больных монотонным генитальным герпесом была менее выразительна по сравнению с эффектами терапии пациентов с аритмичным герпесом, что связано с меньшей выраженностью клинической картины при монотонном течении инфекции. Препараты ИФН, проявившие хороший лечебный эффект при аритмичном герпесе, сохранили такое же действие у больных с монотонным течением инфекции.

Таблица 2

Клинические особенности генитального герпеса при различных типах течения, $X \pm m$

Показатели	Исследуемые группы		
	I, n=65	II, n=69	III, n=62
Боль, зуд, жжение в области высыпаний, баллы	2,9±0,1***####	1,4±0,1#	1,9±0,1
Общее недомогание, баллы	2,3±0,1*####	2,9±0,1###	1,0
Наличие пузырьков, язв, трещин, баллы	2,9±0,1***####	1,2±0,1###	2,1±0,1
Эритема и отечность, баллы	2,9±0,1***####	1,8±0,1	2,0±0,1
Общая площадь высыпаний, баллы	2,8±0,1***####	1,9±0,1#	1,2±0,1
Повышение температуры тела, баллы	2,6±0,1***####	1,1±0,1	1,2±0,1
Увеличение паховых лимфатических узлов, баллы	2,7±0,1***####	1,9±0,1##	1,0
Средняя сумма баллов	25,1±0,6***####	12,7±0,6#	10,2±0,5

Примечание: * / *** – различия относительно соответствующих значений в группе II статистически значимы ($p < 0,05$ / $p < 0,001$); # / ## / ### – различия относительно соответствующих значений в группе III статистически значимы ($p < 0,05$ / $p < 0,01$ / $p < 0,001$); n – число пациентов.

Показатели эффективности терапии генитального герпеса в течение 1 года, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Исследуемые группы	Исследуемые подгруппы					
		А	Б	В	Г	Д	Е (сравнения)
Средняя частота рецидивов	I, n=65	3,1±0,3 p<0,001	4,7±0,5 p<0,01	4,2±0,4 p<0,01	5,3±0,4 p<0,01	5,1±0,5 p<0,01	7,2±0,6
	II, n=69	1,9±0,3 p<0,001	2,6±0,4 p<0,05	2,3±0,2 p<0,05	2,9±0,5	3,1±0,5	4,2±0,4
	III, n=62	1,2±0,2 p<0,001	1,8±0,2 p<0,05	1,6±0,2 p<0,01	1,3±0,1 p<0,001	1,2±0,1 p<0,001	3,1±0,3
Средняя продолжительность ремиссии до первого рецидива после лечения, мес	I, n=65	3,1±0,5 p<0,001	2,5±0,2 p<0,001	2,7±0,3 p<0,001	1,9±0,4 p<0,001	1,8±0,3 p<0,001	0,9±0,1
	II, n=69	4,6±0,4 p<0,001	3,7±0,3 p<0,01	4,0±0,3 p<0,001	3,1±0,4 p<0,01	2,9±0,4 p<0,01	1,9±0,3
	III, n=62	10,6±0,7	8,7±0,6	9,7±0,6	10,2±0,7	10,9±0,5	6,1±0,4

Примечание: p – уровень значимости критерия различий относительно соответствующих значений в группе сравнения; n – число пациентов.

Генферон купировал болевые ощущения, виферон уменьшал общее недомогание. По терапевтическому влиянию на клинические симптомы герпетической инфекции гениталий в ранние сроки применения препараты ИФН занимали лидирующие позиции по сравнению с индукторами ИФН и ацикловиром. Йодантипирин в максимальной степени ослаблял воспаление в зоне герпетических высыпаний. Препараты ИФН хорошо купировали лимфаденит за счет местного воздействия на очаг инфекции. Динамика клинической картины заболевания со стихающим течением под влиянием терапии препаратами ИФН и индукторами ИФН была аналогичной клинике инфекции с монотонным течением. Лучший фармакологический эффект проявляли препараты ИФН, особенно генферон за счет обезболивающего свойства.

Таким образом, в ранние сроки лечения (в первые 10 сут) препараты ИФН оказывали более выраженное лечебное действие по сравнению с эффектами индукторов ИФН или ацикловира, примененного в качестве монотерапии. Преимуществом генферона явилось обезболивающее действие, виферона – способность уменьшать общее недомогание, йодантипирина – купирование субфебрилитета и проявлений острой воспалительной реакции в местах герпетических высыпаний (другие индукторы ИФН не обладали данным эффектом).

Лечение больных генитальным герпесом препаратами ИФН и индукторами ИФН снижало частоту рецидивов инфекции. У пациентов, не получавших иммунотерапию, развивалось 3-9 рецидивов за год в зависимости от течения герпетической инфекции. Эффективность лечения также зависела от характера рецидивирующего процесса. При стихающем ПГГ, протекающем с легкими проявлениями инфекции, частота рецидивов уменьшалась после лечения йодантипирином в 1,7 раза, после лечения генфероном –

в 3,8 раза по сравнению с количеством рецидивов у больных, не получавших иммунотерапию. При наиболее тяжелом аритмичном варианте течения генитального герпеса терапия вифероном снижала частоту рецидивов в среднем в 1,4 раза, после лечения йодантипирином она уменьшалась в 2,3 раза. Продолжительность периода ремиссии после окончания терапии обратно пропорционально зависела от частоты рецидивов ГВИ (табл. 3).

Особенности лечебно-профилактического действия препаратов обусловлены их фармакологическими свойствами, объясняющими различие результатов лечения. Так, присутствие в препарате «Генферон» бензокаина и таурина обеспечивает обезболивающий и противовоспалительный эффект [7]; антиоксиданты и витамины, входящие в состав свечей «Виферон-3», проявляя резорбтивное действие, купируют чувство общего недомогания, способствуют быстрому разрешению местного процесса [8]. α -ИФН, являющийся основным компонентом свечей «Виферон-3» и «Генферон», оказывает местное и системное противовирусное действие, снижая активность патологического процесса. Йодантипирин – индуктор ИФН – представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов, поэтому оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие [9]. Циклоферон и амиксин – препараты, активирующие интерферогенез [5], проявляют клинический эффект в отдаленные сроки от начала лечения.

Таким образом, применение препаратов ИФН и индукторов ИФН в сочетании с базовой противогерпетической терапией ацикловиром снижало выраженность клинических проявлений последующих рецидивов генитального герпеса. У пациентов улучшалось самочувствие, уменьшались количество патологических элементов и выраженность воспалительной реакции на коже и слизистой оболочке. Наибольшее

шую активность при аритмичном течении герпеса проявляли йодантипирин, генферон и виферон; при монотонном течении – йодантипирин; при стихающем течении выраженность отдаленных результатов лечения (по частоте рецидивов) была одинаковой при применении всех иммуностимулирующих препаратов.

Результаты исследования позволяют дифференцированно подходить к применению препаратов ИФН и индукторов ИФН при генитальном герпесе: для купирования клинических симптомов следует назначать комбинированные препараты ИФН (виферон, генферон), для дальнейшей профилактики рецидивов – индукторы ИФН (йодантипирин, циклоферон, амиксин). Вместе с тем, прогнозируя результаты лечения, следует иметь в виду, что его эффективность при аритмичном (более тяжелом) течении генитального герпеса меньше относительно случаев с монотонным или стихающим (более легкими) типами течения инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека / Под ред. В.А. Исакова. – С-Пб.: Спецлит, 2006. – 303 с.
2. Пяташина М.А. Эпидемиологические особенности распространения урогенитального герпеса в крупном городе // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88. – № 2. – С. 203-204.
3. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 160 с.
4. Ершов Ф.И. Антигерпетика // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». – 2006. – № 1. – С. 5-11.
5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
6. Гребенюк В.Н. Рецидивирующий генитальный герпес. Клиника, особенности иммунореактивности, лечение: Автореф. дисс. ... док-ра мед. наук. – М., 1983. – 27 с.
7. Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г., Борисов И.В. Комплексная терапия генитального герпеса, включающая неоген и генферон // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 2. – С. 32-35.
8. Баринский И.Ф., Самойленко И.И., Зайцев А.В., Махмудов Ф.Р. Комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». – 2006. – № 1. – С. 43-47.
9. Евстропов А.Н. Экспериментальная химиотерапия вирусных инфекций нестероидными противовоспалительными средствами и их комбинацией с противовирусными лекарственными препаратами : Автореф. дисс. ... док-ра мед. наук. – М., 1992. – 48 с.

THERAPEUTIC EFFICACY OF INTERFERON PREPARATIONS AND OF INTERFERON INDUCTORS IN GENITAL HERPES

N.V. Shperling, A.V. Sharopina

SUMMARY

Influence of preparations of interferon («Viferon-3», «Genferon») and interferon inducers (iodantipyrine, cycloferon, amixine) on clinical manifestations and frequency of genital herpes recurrences was investigated. It was revealed that «Viferon-3» and «Genferon» quickly stopped clinical symptoms of a herpes; iodantipyrine, cycloferon and amixine effectively prevented recurrences of the disease.

Key words: genital herpes, interferones, inducers of interferone.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ СТАТЕЙ!

Убедительная просьба соблюдать требования к рукописям, представляемым в «СМЖ». Обращаем Ваше внимание, что работы, оформленные с нарушением требований к рукописям, представляемым в «СМЖ», не будут приниматься к рассмотрению. Единые требования к рукописям, представляемым в «Сибирский медицинский журнал», публикуются ежегодно в первом номере журнала и могут быть запрошены авторами по e-mail: medicina@tomsk.ru

Редакционная коллегия «СМЖ»