

М. С. Тищенко¹М. Ю. Серебряков²А. В. Вронов²Д. Ю. Серебряков¹¹ Карельская ассоциация врачей-инфекционистов, Петрозаводск, Россия² Государственный медицинский университет, Медицинский центр, Россия

Лечение больных герпетической инфекцией

В 1999 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии герпетической инфекции (ГИ) в мире (ВОЗ, 2000), которая среди вирусных заболеваний человека занимает одно из ведущих мест [1]. Около 90% населения земного шара инфицировано герпесвирусами, 2–12% страдает рецидивирующими заболеваниями ГИ [2].

По статистике, в США ежегодно заражается герпесом 650 тыс. человек половым путем. Всего же в Штатах насчитывается 47 млн больных генитальным герпесом (ГГ), около 60% из них составляют лица с нетрадиционной ориентацией [3]. В Англии герпес преобладает среди других венерических болезней [4, 5].

В России до 1996 г. не производилась регистрация больных генитальным герпесом, но в том же году уже зарегистрировали 160 тыс. случаев. В дальнейшем количество больных ежегодно увеличивается на 30–35%.

По данным Т. Б. Семеновой [6], современная медицина, к сожалению, не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать вирус простого герпеса (ВПГ) из организма человека. Поэтому целью лечебных мер является:

- подавление репродукции ВПГ в период обострения [7];
- формирование адекватного длительного иммунного ответа для предотвращения реактивации ВПГ в очагах персистенции;
- предупреждение развития или восстановления тех нарушений, которые вызывают активацию ВПГ.

При лечении рецидивирующей ГИ основными клиническими задачами являются:

- купирование рецидива в короткие сроки;
- сокращение сроков реэпитализации;
- профилактика рецидивов и уменьшение их частоты и тяжести;
- предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

В лечении ГИ применяют следующие группы лекарственных средств:

- препараты, подавляющие репликацию вируса (Ацикловир и его аналоги, Глицирризиновая кислота и др.);
- интерфероны (ИФН-2а, ИФН-2b, ИФН и др.);

- индукторы интерферона (Циклоферон, Неовир, Тилорон и др.);
- иммуномодуляторы с учетом результатов иммунологического обследования (Глутамил-триптофан, Полиоксидоний, Тималин, Деринат и др.);
- препараты для местного применения (мази, содержащие Ацикловир, Фоскавир; Глицирризиновая кислота, Бонафтон и другие);
- антиоксиданты, поливитамины, энтеросорбенты.

Вместе с тем, в последние годы появились сообщения о новом отечественном противовирусном препарате — Аллокин-альфа, представляющем собой синтетический линейный олигополипептид. Аллокин-альфа относится к индукторам синтеза интерферона, активует систему естественных киллеров и обладает выраженной противовирусной активностью [8]. При лечении больных с рецидивирующим ГГ Аллокин-альфа показал высокую клиническую эффективность, сопоставимую с ежедневным приемом Ацикловира по оптимальной схеме. Аллокин-альфа удобен в применении и хорошо переносится больными. По данным изготовителей препарата, Аллокин-альфа способен стимулировать, наряду с цитотоксическими Т-лимфоцитами, естественные киллеры, которые играют основную роль в элиминации инфицированных вирусами клеток.

Цель работы — оценить клиническую эффективность различных препаратов в моно- и комплексной терапии больных ГИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое, рандомизированное, контролируемое исследование были включены 437 больных ГИ в возрасте от 3 до 75 лет, в том числе 280 (64,0%) больных орофациальным герпесом — ОГ (230 женщин и 50 мужчин), 106 (24,3%) больных ГГ (66 женщин и 40 мужчин) и 51 (11,7%) больной (36 женщин и 15 мужчин) с сочетанием ОГ и ГГ. Диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины заболевания и подтверждался выявлением специфических антител (IgM), антигена ВПГ (в ИФА) и его ДНК (в ПЦР) с мест поражения.

Пероральный прием препаратов ацикловира (Зовиракс, Виролекс, Герперакс) проводился по

0,2 г 5 раз в сутки в течение 6 дней. Алпизарин назначался по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней. Полирем назначался по 2 таблетке через день в 3 приема (на курс лечения — 6 таблеток). Реаферон назначался в стационаре по 3 млн ЕД внутримышечно 3 раза в неделю (на курс 10 инъекций). Неовир и Циклоферон назначались по 2 мл 12,5% раствора в/м 2 дня ежедневно, затем через день (на курс — 10 инъекций). Иммунал назначался по 20 капель 3 раза в день в течение месяца. Тактивин, Тималин и Тимоген назначались по 1 мл в/м ежедневно в течение 10 дней не ранее, чем через 10–14 дней после окончания рецидива. Деринат назначался по 5 мл 5% раствора в/м через день (на курс лечения — 5 инъекций) и затем интраназально по 2 капли 0,25% 3 раза в день в каждый носовой ход в течение 1 мес. Аллокин-альфа назначался в виде 3 подкожных инъекций в дозе 1 мг с интервалом в 1 день. Герпетическая вакцина назначалась через 1,5–2 мес после рецидива по 0,2 мл внутривенно 2 раза в неде-

лю (на курс — 5 инъекций) с повторным курсом через 3–6 мес. Витагерпавак назначался через 1 мес после рецидива по 0,2 мл внутривенно 1 раз в неделю (на курс — 5 инъекций) с повторным курсом через 3–6 мес.

Для оценки эффективности различных методов лечения нами были разработаны критерии оценки тяжести обострения ОГ и ГГ в баллах (табл. 1). Для обработки полученных данных были созданы карты на каждого из прошедших комплексное обследование. Карта включала 300 признаков. Термином «признак» были обозначены различные анамнестические сведения, клинические симптомы, результаты лабораторных исследований. Все данные заносились в карту после соответствующей кодировки или в непосредственном числовом значении в установленном нами для каждого признака формате. Закодированная информация в полном объеме была введена в компьютер для статистической обработки.

Таблица 1. Критерии тяжести обострения ОГ и ГГ

Признаки	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
Длительность рецидива, дни	0	< 3	3–5	6–7	8–10	> 10
Число элементов сыпи	0	1–2	3–5	6–10	> 10	Обильная
Болезненность	–	±	+	++	+++	++++
Зуд, жжение	–	±	+	++	+++	++++
Отек	–	±	+	++=	+++	++++
Гиперемия	–	±	+	++	+++	++++
Температура, °С	< 37	37	< 37,2	< 37,5	< 38	> 38
Озноб	–	±	+	++	+++	++++
Слабость	–	±	+	++	+++	++++
Головная боль	–	±	+	++	+++	++++
Раздражительность	–	±	+	++	+++	++++
Сонливость	–	±	+	++	+++	++++
Увеличение печени	–	±	+	++	+++	++++
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	4–6	4–6	4–6	0,6–0,8	> 0,8	< 0,4
ЛИИ	0,4	0,4	0,4	0,5	0,6–0,8	> 0,8
ЯИ	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	> 0,4
CD4	0,7	0,7	0,7	0,7–0,6	0,5–0,6	< 0,5
CD4/CD8	1,5	1,5	1,5	1,3–1,5	0,6–1,2	< 0,6
IgM, г/л	1,35	1,5	2	2,5	> 2,5	< 1,0
Выявление Ag ВПГ в ИФА	–	±	+	++	+++	++++

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши исследования, при обострении ГИ у обследованных больных в 14,3–42,9% случаев отмечалось повышение температуры (чаще до субфебрильных цифр), 14,3–21,4% пациентов жаловались на головную боль, 16,7–42,9% — на слабость и недомогание, у 12,5–21,2% отмечалась сонливость. У 97,68–98,01% больных ОГ и 99,37% больных ГГ во время рецидива выявлялась характерная герпетическая экзантема с типичным симптомокомплексом: зуд, жжение или боли, через 1–2 дня после этого — эритема, затем везикулы, в ряде случаев пустулы и корочки. Из местных проявлений заболевания наиболее часто регистрировались зуд и жжение (у 71,7–82,5%), а также болезненность (31,9–85,7%). Реже отмечалось увеличение регионарных лимфатических узлов (17,7–28,6%). У 1,27–0,99% больных при обострении отмечалось увеличение прочих лимфатических узлов. В 2,53–1,66% в период реконвалесценции отмечались признаки невралгии в зоне иннервации соответствующего дерматома.

При иммунологическом исследовании пациентов выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) в повышении *IgM* и *IgG* при обострении ОГ (соответственно, $1,941 \pm 0,0679$ г/л, $1,669 \pm 0,0613$ г/л и $13,414 \pm 0,3317$ г/л, $12,468 \pm 0,3322$ г/л) и при ГГ

IgM и *IgA* (соответственно, $2,098 \pm 0,0874$ г/л, $1,829 \pm 0,0936$ г/л и $2,329 \pm 0,0862$ г/л, $1,889 \pm 0,1107$ г/л). Эти показатели также характеризуют разные клинические (по манифестации) формы ОГ и ГГ.

Результаты показали, что нет статистически достоверной корреляционной связи между маркерами ВПГ и клиническими проявлениями заболевания. Выявлено лишь достоверное ($p < 0,05$) различие уровней антител к ВПГ в ИФА у больных с редко рецидивирующим герпесом — $1,1982 \pm 0,1778$, по сравнению с группой с частыми рецидивами — $0,6815 \pm 0,1613$. Сопоставление этих результатов с аналогичными показателями у больных ОГ показывает, что у больных часто рецидивирующим ГГ в период обострения заболевания отмечается снижение титров суммарных противогерпетических антител, связанное, с одной стороны, с иммунодефицитом, а с другой — с более выраженной активностью ВПГ, большей концентрацией его антигенов в крови. Это также подтверждается наиболее высокой концентрацией ЦИК у этих больных при обострении заболевания ($120,14 \pm 12,43$ — при обострении и $101,61 \pm 8,68$ — при ремиссии).

Как показали наши исследования, пероральный прием препаратов, содержащих ацикловир, дает хороший эффект (табл. 2). Несколько больший клинический эффект отмечался при использовании

Таблица 2. Влияние лечения на тяжесть течения ОГ и ГГ (в баллах)

Препарат	Предшествующий рецидив		Первый рецидив после лечения		Снижение тяжести рецидива, %	
	ОГ	ГГ	ОГ	ГГ	ОГ	ГГ
Зовиракс	$1,90 \pm 0,26$	$1,95 \pm 0,24$	$0,90 \pm 0,19^{**}$	$0,86 \pm 0,19^{**}$	52,5	56,1
Виролекс	$1,86 \pm 0,25$	$1,90 \pm 0,24$	$0,95 \pm 0,20^*$	$0,900,20^{**}$	48,7	52,5
Герперакс	$1,81 \pm 0,25$	$1,86 \pm 0,23$	$1,0 \pm 0,21^*$	$0,90 \pm 0,20^{**}$	44,7	51,3
Аллизарин	$1,76 \pm 0,25$	$1,810,23$	$1,14 \pm 0,22$	$1,24 \pm 0,22$	35,1	31,6
Полирем	$1,81 \pm 0,25$	$1,86 \pm 0,22$	$1,05 \pm 0,21^*$	$1,05 \pm 0,20^{**}$	42,1	43,6
Реаферон	$1,86 \pm 0,25$	$1,81 \pm 0,25$	$0,95 \pm 0,21^*$	$1,14 \pm 0,21^*$	48,7	36,8
Неовир	$1,76 \pm 0,24$	$1,90 \pm 0,24$	$0,95 \pm 0,21^*$	$1,19 \pm 0,21^*$	45,9	37,5
Циклоферон	$1,76 \pm 0,24$	$1,86 \pm 0,23$	$1,05 \pm 0,21^*$	$1,14 \pm 0,20^*$	40,5	38,5
Аллокин-альфа	$1,81 \pm 0,25$	$1,90 \pm 0,24$	$0,76 \pm 0,18^{**}$	$0,62 \pm 0,15^{**}$	57,9	67,5
Иммунал	$1,76 \pm 0,24$	$1,81 \pm 0,24$	$1,43 \pm 0,24$	$1,52 \pm 0,25$	18,9	15,8
Пирогенал	$1,81 \pm 0,24$	$1,76 \pm 0,24$	$1,52 \pm 0,24$	$1,33 \pm 0,23$	15,8	24,3
Тактивин	$1,86 \pm 0,23$	$1,76 \pm 0,24$	$1,38 \pm 0,24$	$1,10 \pm 0,20^*$	25,6	37,8
Тималин	$1,86 \pm 0,23$	$1,76 \pm 0,24$	$1,43 \pm 0,24$	$1,14 \pm 0,20$	23,1	35,1
Тимоген	$1,86 \pm 0,23$	$1,76 \pm 0,24$	$1,43 \pm 0,24$	$1,14 \pm 0,21$	23,1	35,1
Деринат	$1,90 \pm 0,24$	$1,71 \pm 0,23$	$1,04 \pm 0,20^*$	$0,86 \pm 0,21^*$	45,0	50,0
Герп.инакт.вакцина	$1,86 \pm 0,23$	$1,76 \pm 0,23$	$0,90 \pm 0,19^{**}$	$0,90 \pm 0,21^*$	51,3	48,6
Витагерпавак	$1,86 \pm 0,23$	$1,76 \pm 0,23$	$0,86 \pm 0,19^{**}$	$0,81 \pm 0,20^{**}$	53,8	54,1
Комплексное лечение	$1,81 \pm 0,23$	$1,81 \pm 0,24$	$0,57 \pm 0,16^{**}$	$0,38 \pm 0,19^{**}$	68,4	78,9

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$

Виролекса в отношении снижения частоты рецидивов ГИ. Уменьшение длительности рецидивов было значительным при использовании Зовиракса и Виролекса. Невысокие показатели по сокращению длительности рецидивов отмечались при лечении Герпераксом. Значительно большее сокращение числа высыпаний отмечалось при использовании Виролекса. Хорошо сокращали частоту и длительность рецидивов ОГ Алпизарин и Полирем, однако Алпизарин практически не сокращал численность высыпаний, у Полирема же этот показатель был незначительным.

У больных с часто рецидивирующим ГГ применение препаратов ацикловира было достаточно эффективным вне зависимости от вида препарата (табл. 2). Несколько меньший клинический эффект в отношении уменьшения области поражения отмечался при использовании Виролекса. Хороший эффект по уменьшению частоты рецидивов отмечался при использовании Полирема (по-видимому, играют роль интерферониндуцирующие свойства препарата). Алпизарин же практически не уменьшал обширность области поражения, умеренно снижая частоту рецидивов ГГ.

Хороший клинический эффект лечения отмечен при использовании у больных ОГ Реаферона. Однако следует отметить, что этот препарат мы применяли в стационарных условиях, так как на первые инъекции у большинства больных (84,3%) отмечалось повышение температуры (в том числе у 48,2% — выше 38° С). У 16,7% больных на фоне лечения Реафероном отмечалось обострение ГИ. Однако при дальнейшем диспансерном наблюдении отмечалось сокращение частоты, длительности и интенсивности рецидивов ГИ.

Индукторы интерферона (Неовир и Циклоферон) применялись при амбулаторном лечении больных ОГ. Более выраженный клинический эффект при лечении отмечен при использовании Неовира, однако не выявлено достоверных различий при сравнении этого препарата с Циклофероном.

При ГГ более выраженной клинической активностью в отношении сокращения длительности рецидивов и обширности поражений мы отмечали при использовании Неовира и Циклоферона. Реаферон также снижал частоту и длительность рецидивов, практически не уменьшая обширность зоны поражения.

Применение противовирусных препаратов оказывало быстрое купирующее действие у большинства больных ОГ и ГГ, однако это не предотвращало возникновения рецидивов заболевания даже в ближайшее время. Поэтому нами в составе комплексной терапии использовались также иммуностропные препараты.

Проведенные исследования показали, что среди препаратов тимуса наибольшей клинической эффек-

тивностью по снижению частоты и длительности рецидивов при ОГ обладал Тактивин. Значительно меньший эффект был у Тималина и Тимогена. Однако все эти препараты очень незначительно уменьшали местные проявления ГИ. При оценке иммунных показателей достоверные изменения в иммунном статусе отмечались, преимущественно, при использовании Тималина. Из других иммуномодуляторов большей клинической эффективностью отличался Пирогенал. Применение Иммунала давало небольшой клинический эффект.

Так же как и при ОГ, при ГГ наилучший эффект среди препаратов тимуса отмечался при использовании Тактивина. Достаточно выраженное уменьшение длительности последующих рецидивов отмечалось и при использовании Тималина. Тимоген же, в основном, сокращал частоту рецидивов. Пирогенал оказывал хороший клинический эффект. Незначительной эффективностью отличался Иммунал.

При оценке показателей иммунного статуса после проведенного курса иммуностропной терапии выявлены достоверные различия у больных ОГ лишь при использовании Тималина. Следует отметить, что наибольший клинический эффект от применения препаратов тимуса отмечался у больных с иммунодефицитным и онкологическим вариантами иммунного статуса. Пирогенал же был более эффективен у больных ОГ с онкологическим вариантом иммунного статуса. При наиболее частых вариантах иммунного статуса — аллергическом и аутоиммунном — эффективность лечения была меньше.

При лечении больных с частыми рецидивами ОГ и ГГ лучшим иммуномодулятором, на наш взгляд, зарекомендовал себя Деринат. Препарат применяли в период ремиссии, после проведенного курса противовирусной терапии и назначали вначале 5 внутримышечных инъекций по 5 мл 5% раствора через день, затем интраназально в виде 0,25% раствора по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день в течение месяца. После проведенного курса лечения у 84,4% пациентов отмечалось сокращение частоты и длительности рецидивов (в том числе у 46,9% — значительное), у 93,8% — улучшались иммунные показатели. Важно отметить, что хороший лечебный эффект Дерината отмечался при самых частых вариантах иммунного статуса — аутоиммунном и аллергическом.

Наилучшие показатели достигнуты при лечении больных ГИ с помощью герпетической вакцины. Лучший эффект при этом наблюдался при использовании вакцины «Витагерпавак». У больных как ОГ, так и ГГ отмечалось достоверное значительное сокращение частоты и длительности рецидивов, уменьшение интенсивности локальных поражений. У 25% больных наступала стойкая ремиссия, которая про-



должалась в отдельных случаях до 4–5 лет (срок наблюдения). Однако следует отметить, что лечение вакциной было показано лишь в период стойкой ремиссии (отсутствие рецидивов ГИ в течение не ме-

нее чем 2 мес) и при преимущественном нарушении В-клеточного звена иммунитета.

Подкожное использование препарата «Аллокин-альфа» у больных ОГ и ГГ показало хороший эффект по снижению частоты, длительности и тяжести рецидивов (соответственно, 57,6% и 67,5%). Препарат был эффективен у больных с различными вариантами иммунного статуса. Побочных эффектов при лечении больных Аллокином-альфа мы не наблюдали.

Учитывая сложный характер патогенеза ГИ (как ОГ, так и ГГ), больным рекомендовалось комплексное лечение с учетом периода заболевания. В период обострения больным ГИ назначались противовирусные средства в сочетании с индукторами интерферона (в том числе Аллокин-альфа). После достижения ремиссии и детального изучения иммунного статуса проводилась иммуотропная терапия для профилактики рецидивов. Больным с дефектами В-лимфоцитарного звена иммунитета назначалась специфическая иммунокорректирующая терапия герпетической вакциной.

После достижения ремиссии больным рекомендовалось диспансерное наблюдение, включающее 2–4-кратное иммунологическое обследование в год и поддерживающие курсы иммунотерапии (иммунологический мониторинг).

Предложенная схема лечения и диспансерного наблюдения позволила добиться благоприятных результатов у большинства больных рецидивирующей ГИ (при ОГ и ГГ в 88,7% и 75,4% случаев, соответственно).

Список литературы

1. Баринский И. Ф., Новицкий В. А. Экспериментальная разработка усовершенствованных герпетических вакцин. // Герпесвирусные инфекции (диагностика и лечение): Сб. науч. тр. / Под ред. И. Ф. Баринского и Р. М. Бикбулатова. М., 1990. С. 102–109.
2. Глинский Н. П. Герпес-вирусы человека // В кн.: Неизвестная эпидемия, герпес. Смоленск, 1997. С. 8.
3. Brown D. European Study of the epidemiology and seroprevalence of HSV 2. Serological assays for Herpes simplex virus infections: new developments. European Congress on STDs, 1996, P. 19.
4. Corey L., Handsfield H. H. Genital herpes and public health; addressing a global problem // JAMA. 2000. № 283. P. 791–794.
5. Gottlieb S. L., Douglas J. M. Jr., Schmid D. S. et al. Project RESPECT Study Group. Seroprevalence and

correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics // J. Infect. Dis. 2002. № 186. P. 1381–1389.

6. Семенова Т. Б. Принципы лечения простого герпеса. <http://www.rmj.ru>

7. Дидковский Н. А. и др. Рус. мед. журн. <http://www.rmj.ru/>

8. Еришов Ф. И. и др. Влияние терапии «Аллокином-альфа» на течение рецидивов хронического генитального герпеса // *Materia Medica*. 2003. № 4 (40). С. 103–111.

9. Тищенко М. С. Простой герпес: клинико-иммунологические особенности у Вич-инфицированных, совершенствование методов лечения и профилактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.