

19. Шуршалова А. В. Оптимизация методов лечения генитального герпеса у женщин вне беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.

20. Centers for Disease Control and Prevention. STD guidelines, 2006 // Morbid. Mortal. Wkly Rep. — 2006. — Vol. 55. — P. 97.

Поступила 01.09.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010
УДК 615.373:578.2451.03:616.98:578.825.11]-036.87

Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения кагоцела при лечении пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией

Т. И. Долгих¹, Е. Ю. Минакова^{1, 2} Н. С. Запарий¹

¹Центральная научно-исследовательская лаборатория и кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. Т. И. Долгих) Омской государственной медицинской академии,

²Академический центр лабораторной диагностики, Омск

Оценена эффективность применения индуктора интерферона кагоцела при рецидивирующей герпетической инфекции на основании определения содержания интерферона γ , циркулирующих иммунных комплексов по Дижону и компонентов комплемента C3 и C4 в динамике через 10 и 30 дней после лечения. При мониторинге установлено, что его использование сопровождается значительным уменьшением клинических проявлений в результате увеличения продукции интерферонов, снижением частоты и длительности рецидивов герпеса, в том числе ассоциированного с кандидозом, у 87,5% пациентов.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, интерфероновый статус, кагоцел

The efficiency of using the interferon inducer kagocel to treat recurrent herpetic infection was evaluated, by determining the content of interferon- γ , circulating immune complexes according to the Dijon method, and the complement components C3 and C4 over time 10 and 30 days post-therapy. Monitoring revealed that the administration of kagocel caused a significant reduction in clinical manifestations, by increasing the generation of interferons, decreasing the frequency and duration of recurrences of herpes, including candidiasis-associated herpes, in 87.5% of patients.

Key words: herpetic infection, interferon status, kagocel

В последние десятилетия в России на фоне роста иммунодефицитов, аллергических и аутоиммунных заболеваний наблюдается рост социально значимых (ВИЧ-инфекция, туберкулез, вирусные гепатиты) и оппортунистических инфекций бактериальной, вирусной, грибковой и паразитарной природы. Большую медицинскую проблему в настоящее время представляют вялотекущие хронические воспалительные процессы, ассоциированные с персистенцией инфекционных агентов вирусной природы [2, 3, 6]. В группе герпес-вирусных заболеваний герпетическая инфекция занимает одно из первых мест по формированию патологии [1, 4, 5]. Среди причин смерти от вирусных инфекций заболевания, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место (15,8%) после гриппа [2]. Это связано с повсеместным распространением вируса, разнообразием клинических проявлений заболевания, персистенцией и хроническим течением [2, 3]. До настоящего времени ведется поиск оптимальных схем лечения пациентов с герпетической инфекцией. Широкое применение противовирусных препаратов не решило полностью данную проблему. Более того, с каждым годом уве-

личивается число резистентных к противовирусным препаратам форм, прежде всего при генитальном герпесе. У пациентов с частыми рецидивами обнаружено более низкое содержание интерферона (ИФН)- γ . ИФН- γ , вырабатываемый лимфоцитами, имеет решающее значение в предотвращении рецидивов, понижение же цитотоксической активности естественных киллеров, являясь следствием неполноценности клеточного иммунитета, способствует потере контроля над репликацией вируса [3, 5]. На основании вышеуказанных фактов М. А. Самгин и А. А. Халдин (2002) делают вывод о том, что, по-видимому, ИФН- γ и степень функциональной активности естественных киллеров являются наиболее важными факторами, контролирующими латентность герпетической инфекции. Именно поэтому для оптимизации лечения пациентов с герпетической инфекцией нами был использован индуктор синтеза ИФН кагоцел (ООО "НИАРМЕДИК ПЛЮС", Россия; рег. уд. Р/Н 002027/01 от 19.11.2007), который обладает иммуномодулирующим эффектом и зарегистрирован как противовирусный препарат, рекомендованный к использованию при герпетической инфекции.

Сведения об авторах:

Долгих Т. И. — д-р мед. наук, проф. (prof_dolgih@mail.ru); Минакова Е. Ю. — врач-иммунолог, мл. науч. сотр.; Запарий Н. С. — канд. мед. наук, ассистент.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное рандомизированное исследование, в которое были включены 23 пациента (18 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 17 до 49 лет (средний возраст $28,9 \pm 7,8$ года) с верифицированным диагнозом герпетической инфекции с проявлениями лабиального ($n = 8$) и генитального ($n = 15$) герпеса и давностью заболевания от 1 года до 14 лет.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 16 до 52 лет с диагнозами: герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция и токсоплазмоз, в том числе в сочетании с хламидиозом; согласие пациента на обследование и лечение. Критерии исключения из исследования: возраст пациентов до 16 лет, тяжелая соматическая патология, злоупотребление алкоголем, наркотическая зависимость, отказ от участия в предлагаемом обследовании.

Клинические проявления (боль, зуд, жжение, головная боль, количество очагов, площадь поражения, отек, гиперемия, некроз, регионарный лимфаденит, везикулы, эрозии, пустулы, корочки) оценивали по сумме баллов, каждому признаку присваивали 0, 1 или 2 балла в зависимости от степени его выраженности. Кагоцел назначали пациентам по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней.

Подтверждение активности инфекционного процесса с уточнением этиологической расшифровки проводили на основе наличия специфического IgA к ВПГ 1-го и 2-го типов на тест-системах производства компании "Euroimmun" (Германия) и результатов прямых методов исследования лейкоцитарной взвеси и/или соскобов из очага инфекции: "ранние белки" ВПГ-1 и ВПГ-2 выявляли в реакции иммунофлюоресценции на наборах компании "Viracell" (Испания), а ДНК — методом полимеразной цепной реакции с пробоподготовкой на станции "Экстрактор нуклеиновых кислот Nucli-Sens EasyMag" (Франция) и амплификацией на приборе Терцик (Россия) и термоциклере Rotor Geen 6000 (Австралия).

С помощью иммуноферментного анализа оценивали содержание ИФН- α и ИФН- γ (спонтанного и стимулированного фитогемагглютинином) на тест-системах ООО "Протеиновый контур" (Санкт-Петербург), а компоненты комплемента С3 и С4 — турбидиметрическим методом на анализаторе белков Turbox с помощью коммерческих тест-систем компании "Ogion Diagnostica" (Финляндия) до назначения иммунотропной терапии и в динамике через 10 и 30 дней. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по Дижону определяли стандартизированным методом.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows. Для проверки нормальности распределения показателей использовали одновыборочный критерий Колмогорова—Смирнова. В связи с отличием распределений признаков от нормального для множественного сравнения выборок был выбран дисперсионный анализ ANOVA Фридмана. Для парного сравнения выборок применяли критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ

проводили с использованием г-коэффициента Спирмена.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов до проведения терапии кагоцелом преобладал болевой синдром, зуд, жжение, отек, гиперемия в области высыпаний, регионарный лимфаденит, везикулы, эрозии значительной степени выраженности; количество очагов было больше двух. Результаты лабораторных исследований показали, что в 10 случаях детектирована ДНК ВПГ-1 и в 14 случаях — ВПГ-2. Выявлена положительная корреляционная связь средней степени между возрастом пациента и уровнем компонента комплемента С3 ($r = 0,64$; $p = 0,0009$), клиническими проявлениями и уровнем компонента комплемента С4 ($r = 0,52$, $p = 0,01$), концентрацией IgA и IgM ($r = 0,52$, $p = 0,01$), уровнем компонента комплемента С3 и IgA ($r = 0,64$, $p = 0,001$) и IgM ($r = 0,59$, $p = 0,03$), IgM и концентрацией ЦИК ($r = 0,63$, $p = 0,001$). Оценка эффективности препарата показала улучшение состояния у 87,5% пациентов. Через 10 дней после лечения кагоцелом отмечено уменьшение клинических проявлений с 23 (13,0; 25,0) до 3,5 (2,00; 5,00) балла ($p < 0,001$). Болевой синдром купирован у 98% пациентов, зуд и жжение сохранялись у 6% пациентов с проявлениями генитального герпеса. Отек и гиперемия в области очагов инфекции по-прежнему имели место лишь у 4% пациентов. На 10-й день после лечения уменьшилось количество очагов. Проявления интоксикационного синдрома в 97% случаев на фоне терапии не рецидивировали. Умеренное увеличение периферических лимфатических узлов на фоне терапии сохранялось в 17% случаев, у 4% пациентов лимфаденопатия носила выраженный характер (при герпетической инфекции генитальной локализации).

У 2 пациенток рецидивов клинических проявлений не отмечено. В 98% случаев значительно уменьшилась кратность рецидивов (0—2 раза в год вместо 3—12 раз), а длительность обострения сократилась до 3—8 дней (до лечения — 8—14 дней).

На 10-й день после проведения терапии кагоцелом у всех пациентов при исследовании лейкоцитарной взвеси ДНК и ранние белки вируса не определялись, что свидетельствовало об окончании его репликации. Оценка специфического иммунитета показала, что специфический IgA к ВПГ в сыворотке крови до лечения присутствовал у 17 (70,8%) пациентов, после терапии кагоцелом на 10-е сутки определялся у 9 (56%) человек. У 3 ранее серонегативных по данному классу Ig пациентов стали выявляться специфические IgA (при мониторинге у этих пациентов отмечено значительное клиническое улучшение). На 30-й день специфические IgA определялись у 4 человек и коррелировали с наиболее низкими показателями при оценке иммунореактивности. При сравнительном анализе содержания компонентов комплемента С3 и С4 до и после лечения кагоцелом статистически значимых различий не получено. На фоне терапии сохранялась положительная корреляционная взаимосвязь средней степени уровня компонента компле-

Результаты дисперсионного анализа (ANOVA Фридмана) иммунного статуса группы пациентов при использовании кагоцела ($n = 46$, $df = 2$)

Показатель	χ^2	p
ИФН- α	92,0	< 0,0001
ИФН- γ :		
спонтанный	76,69	< 0,0001
стимулированный	73,21	< 0,0001
IgG	52,34	< 0,0001
IgA	14,60	< 0,0007
IgM	23,13	< 0,00001
С3-компонент комплемента	72,52	< 0,00001
С4-компонент комплемента	22,08	< 0,00002
ЦИК по Дижону	62,78	< 0,00001

мента С3 и IgA ($r = 0,56$, $p = 0,005$). В целом комплексная оценка с использованием прямых и непрямых методов исследования подтвердила элиминацию вируса и включение механизмов защиты на фоне применения кагоцела без проведения специфической противовирусной терапии.

С помощью дисперсионного анализа ANOVA Фридмана было установлено, что через 30 сут после окончания терапии кагоцелом статистически значимо изменяются все изученные показатели иммунного статуса (см. таблицу). Продукция ИФН- α по сравнению с исходными данными возросла с 2,5 (0,6; 3,6) до 5,27 (3,25; 7,13) пг/мл, т. е. в 2,1 раза ($p < 0,05$); отмечено увеличение содержания спонтанного ИФН- γ с 21,9 (18,1; 28,1) до 33,48 (27,30; 46,15) пг/мл ($p < 0,02$), а уровень стимулированного ИФН- γ увеличился с 450,5 (279,4; 740,6) до 848,34 (663,38; 1345,7) пг/мл ($p = 0,002$): в 1,5 и 1,9 раз соответственно по сравнению с исходными данными. Наблюдалась положительная корреляционная связь средней степени между уровнем ИФН- α и компонента комплемента С3 ($r = 0,51$, $p = 0,002$). При динамическом наблюдении через 3–4 мес после окончания лечения кагоцелом у большинства пациентов понизился уровень ИФН, что обосновывало целесообразность иммунореабилитации с назначением повторных курсов кагоцела. Прежде всего это касается пациентов, у которых отмечен исходно низкий уровень ИФН- γ стимулированного и сниженный уровень через 30 дней после окончания первого курса. У 4 пациентов через 30 дней уровень стимулированного ИФН- γ резко возрос (в 6–20 раз), составляя 4460–6768 пг/мл и оставаясь на высоком уровне в динамике. Клинически это сопровождалось у 2 человек прекращением рецидивов, а еще у 2 — значительным улучшением состояния (рецидивы 2 раза в год с быстрым разрешением процесса, до начала терапии 8–9 раз в год).

Вместе с тем в процессе наблюдения оказалось, что у 3 пациентов с высоким исходным уровнем ИФН- γ (2380–3110 пг/мл) после приема кагоцела на 10-й и 30-й дни отмечен резкий подъем его уровня (до 5200–6042 пг/мл при нормальных значениях 1000–2000 пг/мл). У 2 из них отмечалось уменьшение кратности рецидивов до 5 раз в год (10–11 раз в год до начала терапии), однако рецидив сопровождался резким ухудшением состояния

в виде выраженной слабости, усилением высыпаний, зудом. У одной пациентки через 2,5 мес после окончания приема кагоцела отмечалось резкое ухудшение состояния в виде подъема температуры до 38°C, множественных высыпаний на красной кайме губ и носу, сопровождающихся выраженным зудом. Длительность обострения составила 2,5 нед (ранее 7–9 дней). Проведена специфическая противовирусная терапия ацикловиром, энтеросорбентами, витаминно-минеральным комплексом, антиоксидантами. Последующее обострение отмечено через 2 мес (высыпания в течение 2–3 дней).

Проведенные исследования подтвердили ранее установленный нами факт целесообразности определения содержания ЦИК по Дижону с определением их размерности при первичном обследовании пациента и на этапах мониторинга. Наиболее высокий их уровень мелкой и средней размерности отмечался у пациенток с генитальным герпесом, ассоциированным с кандидозом. Положительный результат достигнут у таких пациенток в том случае, когда терапии кагоцелом предшествовало назначение энтеросорбентов. Положительный клинический эффект у пациентов с герпетической инфекцией, ассоциированной с кандидозом, проявлялся как в уменьшении частоты рецидивов герпеса и длительности обострения, так и в уменьшении выраженности (у 3 пациентов в исчезновении) клинико-лабораторных признаков кандидоза, при этом в комплексную терапию включали энтеросорбенты, комплекс витаминов, аминокислот и микроэлементов до назначения противогрибковых препаратов, ферменты и пробиотики.

При использовании кагоцела через 30 дней отмечалась тенденция к снижению уровня ЦИК, что можно объяснить активацией функций иммунной системы на фоне применения данного препарата. Определение данного показателя позволяет провести коррекцию схем лечения.

Выводы

1. Доказана высокая эффективность кагоцела для лечения пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией. Применение даже одного курса кагоцела позволяет снизить частоту рецидивов в 3–4 раза и уменьшить длительность обострения клинических проявлений до 4–7 дней.

2. У пациентов с дебютом герпеса с целью уменьшения риска развития рецидивов повторный курс кагоцела следует назначать через 3 мес в течение первого года и в течение следующего года — 2–3 раза в год (можно совмещать с периодами подъема ОРВИ и гриппа). Далее — индивидуально по показаниям. При рецидивирующей форме герпетической инфекции повторные курсы кагоцела обоснованы с учетом частоты рецидивов (принцип упреждающей терапии — назначение препарата должно предшествовать рецидивам).

3. При частых рецидивах герпеса целесообразно проводить комбинированную терапию, заключающуюся в назначении кагоцела в течение 5 дней по общепринятой схеме для усиления интерферонотерапии и элиминации вируса и ацикловира.

4. Положительный клинический эффект получен у пациентов при герпетической инфекции, ассоциированной с кандидозом. Он проявлялся не только в уменьшении частоты рецидивов герпеса и длительности обострения, но и в уменьшении (исчезновении) клинико-лабораторных признаков кандидоза.

5. Для выбора тактики ведения пациента по возможности целесообразно оценивать состояние интерфероновой системы и уровень ЦИК по Дижону с определением их размерности, проводя эти исследования в динамике (через 30 дней и 3–4 мес после лечения). При высоком уровне ИФН назначение кагоцела нежелательно.

6. Мониторинг уровня ИФН позволяет выделить пациентов, требующих повторного назначения кагоцела, а также установить оптимальные

сроки проведения повторных курсов с учетом кратности рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александр Л., Найсбетт Б. // Клин. дерматол. и венерол. — 2005. — № 3. — С. 68–74.
2. Козлов В. И., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. — М., 2003.
3. Наследникова И. О., Рязанцева Н. В., Новицкий В. В. и др. // Мед. иммунол. — 2007. — № 1. — С. 53–60.
4. Халдина М. В. Герпес-ассоциированная многоформная эритема. Клиника. Иммунология. Диагностика. Терапия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
5. Jones C. A. et al. // J. Virol. — 2003. — Vol. 77, N 20. — P. 11139–11149.
6. Lundberg P. et al. // J. Virol. — 2003. — Vol. 77, N 20. — P. 11158–11169.

Поступила 01.09.09