

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 иммуотропной 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-

