

На правах рукописи

ШАРОПИНА АННА ВИКТОРОВНА

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО
ГЕРПЕСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ

14.00.11 – кожные и венерические болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2009

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ
(г. Томск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Зуев Андрей Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Максимова Юлия Владимировна

доктор медицинских наук, профессор

Халдин Алексей Анатольевич

Ведущая организация: Омская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ

Защита состоится “__” _____ 2009 г. в ____ часов на заседании
диссертационного совета ДМ 208.062.06 при Новосибирском государственном
медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и
социальному развитию РФ (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; (383)
229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского
государственного медицинского университета Росздрава

Автореферат разослан “__” _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одной из основных социальных и медицинских проблем является заболеваемость вирусными урогенитальными инфекциями, которая продолжает увеличиваться во всем мире. По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется более 57 млн случаев вирусных урогенитальных инфекций, среди которых наиболее часто встречается герпесвирусная инфекция гениталий. Разнообразные клинические проявления, частые рецидивы заболеваний наносят психологический ущерб личности больных, вызывая снижение эмоциональной и физической активности, нарушение социальной адаптации. Рост числа этих заболеваний среди работоспособных людей репродуктивного возраста представляет социально-экономическую проблему для многих стран мира [Исаков В. А., 2006; Кулаков В. И., 2003; Молочков В. А. и соавт., 2004; Патяшина М. А., 2007; Скрипкин Ю. К. и соавт., 1998; Allen A. L. et al., 1998; Chen E. Y. et al., 2007; Witte K. et al., 1998].

Развитие герпесвирусной инфекции тесно связано с иммунным статусом инфицированного человека. Инфекции инициируют иммунодефицит и снижение противовирусной защиты, способствуют персистенции возбудителя вируса простого герпеса [Прилепская В. Н. и соавт., 2003; Самгин М. А. и соавт., 2002].

Современное лечение герпесвирусной инфекции гениталий осуществляется с учетом этиопатогенеза и клиники заболевания, терапевтических свойств лекарственных средств, методов локального воздействия на очаги инфекции. [Гомберг М. А. и соавт., 1998; Самгин М. А. и соавт., 2002; Халдин А. А. и соавт., 2006]. Однако, несмотря на множество методов лечения генитального герпеса, серьезную клиническую проблему представляет резистентность к проводимой терапии (от 30 % до 70 % случаев) [Беляева Т. Л. и соавт., 1989; Жуков Н. А., 1983; Прилепская В. Н. и соавт., 2003; Самгин М. А. и соавт., 2002; Тимербулатов В. М. и соавт., 1993; Gilson R. I. et al., 1999; Jablonska C., 1998; Maw R. D., 1998]. Ее решение требует поиска новых патогенетически обоснованных методов терапии.

Все чаще в последние годы для лечения герпесвирусной инфекции гениталий стали использоваться препараты α -, β -, γ -интерферона, обладающие противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием [Гомберг М. А. и соавт., 1998; Прилепская В. Н. и соавт., 2003; Самгин М. А. и

соавт., 2002; Gross G. et al., 1998; Syed T. A. et al., 1998; Perry C. M. et al., 1999; Petersen C. S. et al., 1999]. Представляют интерес также индукторы эндогенного интерферона, обладающие рядом преимуществ перед препаратами интерферона [Гомберг М. А. и соавт., 1998; Ершов Ф. И. и соавт., 2005]. Сравнительно высокая эффективность этих препаратов при вирусных инфекциях способствует появлению на рынке лекарств новых препаратов интерферона и индукторов интерферона, что диктует необходимость изучения их клинических и фармакологических эффектов, систематизации подходов к применению и разработке критериев оценки эффективности лечения.

Цель исследования. Разработать алгоритм комплексной терапии различных вариантов течения герпесвирусной инфекции в зависимости от показателей иммунного и цитокинового статуса.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности влияния препаратов генферон и йодантипирин на клинические проявления и характер рецидивирующего процесса у больных герпесвирусной инфекцией гениталий.

2. Провести сравнительную характеристику влияния препаратов генферон и йодантипирин на показатели иммунного статуса больных герпесвирусной инфекцией гениталий.

3. Провести сравнительную характеристику влияния препаратов генферон и йодантипирин на показатели цитокинового статуса больных герпесвирусной инфекцией гениталий.

4. Разработать методику комплексного лечения пациентов герпесвирусной инфекцией гениталий препаратами генферон и йодантипирин в зависимости от варианта течения заболевания.

Научная новизна. Впервые проведена оценка клинической эффективности препарата йодантипирин в зависимости от проявлений и характера рецидивирующего процесса в комплексном лечении больных герпесвирусной инфекцией гениталий.

Установлено выраженное влияние препаратов генферон и йодантипирин на иммунологические показатели и цитокиновый статус пациентов с генитальным герпесом. Йодантипирин проявляет выраженное иммуномодулирующее действие у пациентов с генитальным герпесом, стимулируя выработку α -, β -, γ -интерферона, восстанавливая баланс пролиферативных (интерлейкин-2, фактор некроза опухолей- α) и противовоспалительных (интерлейкин-10) цитокинов.

Выявлено, что выраженность противорецидивного действия препарата йодантипирин при герпесвирусной инфекции гениталий зависит от варианта течения заболевания. Высокая эффективность характерна для стихающего типа течения, а низкая эффективность – для монотонного и аритмического типа течения генитального герпеса.

Практическая значимость работы. По результатам исследования обоснована, разработана и внедрена в практику методика комплексного лечения простого герпеса гениталий препаратами генферон и йодантипирин. Разработан алгоритм ее проведения в зависимости от характера течения инфекции.

Установлено, что нормализация показателей иммунного и цитокинового статуса в крови происходит в течение трех месяцев от начала лечения, что является критерием эффективности проводимой терапии.

Для оценки эффективности лечения предложена балльная система определения выраженности клинических проявлений простого герпеса гениталий.

Положения, выносимые на защиту:

1. При герпесвирусной инфекции гениталий препарат генферон быстро купирует клиническую картину инфекции, не предотвращает развитие рецидивов; препарат йодантипирин, активно не подавляя острые проявления инфекции, является высокоэффективным для профилактики рецидивов герпесвирусной инфекции гениталий.

2. Противорецидивный эффект йодантипирина при герпесвирусной инфекции гениталий связан со способностью препарата восстанавливать уровень цитокинов, стимулируя выработку α -, β -, γ -интерферона, восстанавливая баланс пролиферативных (интерлейкин-2, фактор некроза опухолей- α) и противовоспалительных (интерлейкин-10) цитокинов.

3. Тактика терапии препаратами генферон и йодантипирин зависит от варианта течения герпесвирусной инфекции гениталий и должна быть продолжительной и комплексной, включать применение препарата интерферона и индуктора интерферона на фоне этиотропной терапии.

Внедрение результатов работы. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику Томского областного кожно-венерологического диспансера, клиники кожных болезней Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) и медицинского объединения «Здоровье» (г. Томск). Учебное пособие для студентов

медицинских вузов, утвержденное УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, используется в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

Апробация работы. Материалы работы докладывались и обсуждались на заседании кафедры дерматовенерологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2006, 2007, 2008), XIII региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья подростков и молодежи» (Томск, 2008), XII и XIII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология Сибири: наука и практика» (Новосибирск, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 2 работы – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 1 монография.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав описаний материалов, методов и результатов, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 187 источников (131 отечественных и 56 зарубежных авторов). Диссертация содержит 30 таблиц и иллюстрирована 2 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 131 больного простым герпесом гениталий (ПГГ), находившегося на амбулаторном лечении в научно-практическом медицинском объединении «Здоровье» г. Томска (генеральный директор – кандидат медицинских наук Т. В. Соломатина). Работа выполнена в рамках сравнительного многоцентрового рандомизированного проспективного исследования на кафедре дерматовенерологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) и в Научно-исследовательском институте акушерства, гинекологии и перинатологии Сибирского отделения РАМН (г. Томск) и одобрена локальным комитетом по этике Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

Набор клинического материала проводился с 2006 по 2008 год.

Дизайн исследования включал следующие этапы: подбор когорт больных для исследования, формирование исследуемых групп, лечение, динамический

контроль эффективности терапии.

Больные ПГГ (всего 131) были распределены на 3 группы в зависимости от характера течения заболевания по В. Н. Гребенюку [1983], в том числе: I (n = 45) – с аритмичным типом течения заболевания (колебание продолжительности ремиссий между рецидивами варьировало от 2 – 3 нед до 2 – 3 мес); II (n = 45) – с монотонным типом (6 – 8 рецидивов в год с периодами ремиссий приблизительно равной продолжительности 2 – 3 нед); III (n = 41) – со стихающим течением заболевания (увеличение со временем продолжительности ремиссии от 3 нед до 3 мес).

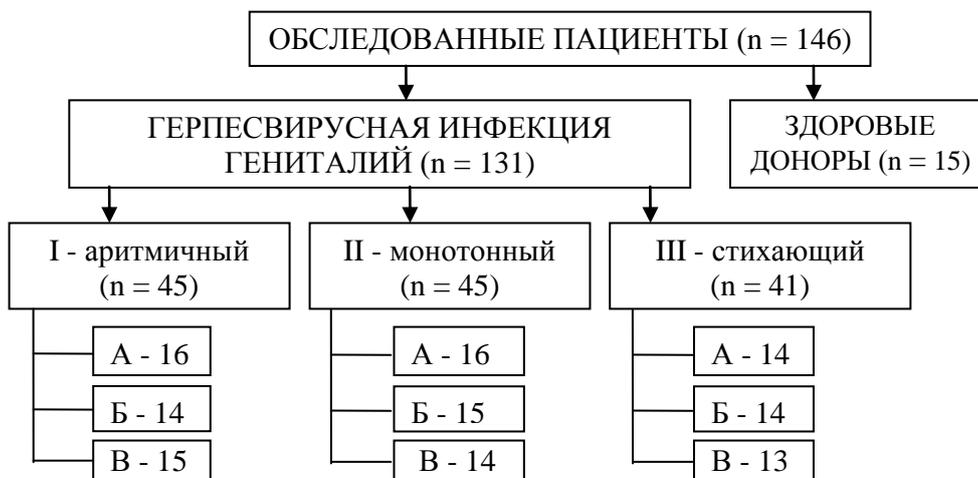
Далее каждая группа была разделена на 3 подгруппы по 13 – 16 больных: 2 основных подгруппы (А, Б) в зависимости от принимаемых препаратов (йодантипирин, генферон) и 1 подгруппа сравнения (В). Все пациенты с ПГГ получали базовую терапию противогерпетическим препаратом (ацикловир).

При наличии у больных воспалительных заболеваний неспецифической этиологии урогенитальной сферы проводили лечение этих заболеваний общепринятыми методами.

Среди пациентов с ПГГ всех групп подгруппу сравнения сформировали из больных с аналогичным диагнозом, получающим лечение только ацикловиром.

Для сравнительной оценки показателей иммунного и цитокинового статусов у больных герпесвирусной инфекцией были исследованы соответствующие показатели у 15 практически здоровых лиц (7 мужчин и 8 женщин) в возрасте $27 \pm 0,6$ лет, составивших группу здоровых добровольцев.

Схема распределения пациентов в группы исследования представлена на рис. 1.



Примечания: 1. Цифры указывают на количество пациентов.

2. А, Б, В – подгруппы пациентов по видам лечения.

Рис. 1. Распределение пациентов по группам исследования

В группы больных простым герпесом гениталий вошли мужчины и женщины в возрасте от 17 до 54 лет (средний возраст $27,9 \pm 4,3$ года). По возрастному и половому составу исследуемые группы не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$, χ^2 – критерий Пирсона).

Диагноз ПГГ основывался на жалобах, анамнезе, данных общего и локального (гинекологического / урологического) статуса, наличии в соскобах с пораженных тканей, переднего и заднего сводов влагалища, уретры, шейки матки, вульвы ВПГ 1/2 серотипов [Кубанова А. А., 2000]. Клинические проявления болезни характеризовались от мало выраженных симптомов до типичной картины герпетического поражения кожи и слизистых оболочек на фоне общего недомогания, субфебрилитета, лимфаденита. Пациенты страдали заболеванием в течение 1 – 7 лет, частота рецидивов составляла от 1 до 8 случаев в год, при этом, раннее назначаемое лечение включало применение противогерпетических средств, иммуномодуляторов, препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма, а также их комбинации. Сопутствующие неспецифические воспалительные заболевания органов урогенитальной сферы у женщин были представлены подострым неспецифическим вульвовагинитом, бактериальным вагинозом, кандидозным вульвовагинитом, эрозией шейки матки; у мужчин – подострым неспецифическим уретритом. Лечение этих патологий проводилось до проведения основного исследования.

Пациентам соответствующих подгрупп лечение проводилось согласно следующим режимам:

– подгруппа А: йодантипирин – таблетки (внутрь) по 300 мг 3 раза в день в течение 2 дней; затем 200 мг 3 раза в день в течение 2 дней; 100 мг 3 раза в день 5 дней; 100 мг 1 раз в день на протяжении 60 дней; ацикловир – таблетки (внутрь) по 400 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней;

– подгруппа Б: генферон – суппозитории 500000 ЕД ректально (мужчинам) или интравагинально (женщинам) 2 раза в день, ежедневно, в течение 10 дней; ацикловир – таблетки (внутрь) по 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней;

– подгруппа В: ацикловир – таблетки (внутрь) по 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Режимы назначения генферона и ацикловира соответствовали инструкциям по их применению. Йодантипирин применяли согласно

патентованной авторской схеме (патент РФ на изобретение № 2339377 от 27.11.2008)

Контроль эффективности терапии осуществлялся через 5, 10, 40 дней, 3, 6 месяцев и 1 год после начала лечения в соответствии с критериями эффективности: сроки купирования и динамика выраженности симптомов заболевания; сроки и степень нормализации лабораторных показателей; частота и сроки возникновения рецидивов заболевания; длительность межрецидивного периода. Пациентам было предписано использовать методы барьерной контрацепции на период проведения исследования. После окончания периода наблюдения все пациенты подтвердили соблюдение рекомендаций.

Методы исследования. Перед началом лечения и в ходе динамического наблюдения всем пациентам проводили следующее обследование: наружный осмотр, бактериоскопическое исследование мазков из влагалища и уретры на степень чистоты, детекцию тканей на наличие ВПГ методом ПЦР, определение показателей клеточного и гуморального иммунитета, параметров цитокинового статуса (уровень α -, β -, γ -ИФН, ИЛ-2, ИЛ-10, ФНО- α в сыворотке крови), с использованием стандартных тест-систем. Оценку выраженности симптомов ПГГ на момент обращения и при рецидивах проводили по разработанной балльной системе (таблица 1).

Таблица 1

Критерии тяжести клинических проявлений рецидива герпесвирусной инфекции гениталий, вызванной ВПГ 1/2 типов

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, эрозии, 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 °С	Более 37,2 °С
Увеличение паховых лимфатических узлов	Отсутствует	Единичное	Множественное

Анализ основных статистических параметров распределения количественных и качественных показателей, корреляционный анализ проводились с использованием известных параметрических и непараметрических критериев (критерий Колмогорова-Смирнова, коэффициент корреляции Спирмена, t-тест, χ^2 критерий Пирсона) в пакете прикладных

программ «STATISTICA». В таблицах средние величины приведены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, m – ошибка среднего значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние терапии на клинические симптомы и течение заболевания у больных простым герпесом гениталий. Генитальный герпес характеризуется вариабельностью клинической картины, что объясняет неоднородность результатов применения одного и того же метода лечения у разных больных [Баринский И. Ф. и соавт., 1986; Ершов Ф. И., 2006]. В связи с этим при анализе эффективности лечения больных ПГГ мы учитывали тяжесть патологического процесса и разнообразие клинических проявлений заболевания.

Оценка выраженности симптомов ПГГ при различных типах течения показала, что для аритмичного течения характерна ярко выраженная субъективная и объективная симптоматика, при этом жалобы на болевые ощущения выходили на первый план и были связаны с большой распространенностью патологического процесса на слизистой оболочке и кожных покровах гениталий и перианальной области.

При монотонном течении ПГГ основным проявлением было выраженное (до 3 баллов) общее недомогание без существенной объективной и субъективной симптоматики. ПГГ со стихающим течением характеризовался герпетическим поражением кожи и слизистой оболочки гениталий и перианальной области при отсутствии лимфаденита, субфебрилитета и жалоб на общее недомогание.

Лечение больных с аритмичным течением ПГГ препаратом ИФН и индуктором ИФН положительно влияло на клиническую симптоматику у пациентов во всех основных подгруппах по сравнению с соответствующими показателями до лечения. Анализ клинических симптомов герпеса свидетельствовал о явном преимуществе генферона перед йодантипирином, особенно в ранние сроки лечения: через 5 суток после начала приема препарата у пациентов уменьшалась выраженность субъективной и объективной симптоматики (сохранялись температурная реакция и паховый лимфаденит), также генферон проявлял ярко выраженный обезболивающий эффект. Индуктор ИФН у больных аритмичной формой ПГГ оказывал терапевтическое действие в более поздние сроки от начала лечения. В качестве особенностей действия следует выделить способность йодантипирина снижать температуру

тела и уменьшать выраженность эритемы, что объясняется принадлежностью препарата к группе нестероидных противовоспалительных средств.

Монотерапия ацикловиром была менее эффективна по сравнению с комплексной терапией, вместе с тем к окончанию лечения (через 10 суток) ацикловир снижал выраженность клинических симптомов.

В целом по силе воздействия на клиническую симптоматику ПГГ аритмичного течения препарат генферон продемонстрировал явное преимущество перед индуктором ИФН йодантипирином (таблица 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика простого герпеса гениталий аритмичного течения через 5 и 10 сут после начала лечения, $X \pm m$

Показатели	До лечения	Исследуемые подгруппы		
		А	Б	В (сравнения)
Боль, зуд, жжение в области высыпаний, баллы	$2,9 \pm 0,1$	$\frac{2,6 \pm 0,2}{2,3 \pm 0,1^*}$	$\frac{1,6 \pm 0,1^{***\#\#\#}}{1,2 \pm 0,1^{***\#\#\#}}$	$\frac{2,7 \pm 0,1}{2,4 \pm 0,1^*}$
Общее недомогание, баллы	$2,3 \pm 0,1$	$\frac{2,3 \pm 0,2}{2,1 \pm 0,1}$	$\frac{2,2 \pm 0,1}{2,0 \pm 0,1}$	$\frac{2,3 \pm 0,2}{2,3 \pm 0,1}$
Наличие пузырьков, эрозий, трещин, баллы	$2,9 \pm 0,1$	$\frac{2,5 \pm 0,2}{2,0 \pm 0,1^{***\#}}$	$\frac{1,8 \pm 0,1^{***\#\#\#}}{1,3 \pm 0,1^{***\#\#\#}}$	$\frac{2,6 \pm 0,1}{2,3 \pm 0,2^*}$
Эритема и отечность, баллы	$2,9 \pm 0,1$	$\frac{2,1 \pm 0,1^{***\#}}{1,8 \pm 0,1^{***\#}}$	$\frac{1,5 \pm 0,2^{***\#\#\#}}{1,2 \pm 0,1^{***\#\#\#}}$	$\frac{2,8 \pm 0,1}{2,1 \pm 0,1^*}$
Общая площадь высыпаний, баллы	$2,8 \pm 0,1$	$\frac{2,2 \pm 0,2^*}{1,8 \pm 0,1^{***}}$	$\frac{1,9 \pm 0,1^{***\#\#}}{1,5 \pm 0,1^{***\#}}$	$\frac{2,6 \pm 0,1}{2,0 \pm 0,1^{**}}$
Повышение температуры тела, баллы	$2,6 \pm 0,1$	$\frac{1,8 \pm 0,1^{***\#\#}}{1,6 \pm 0,1^{***\#\#\#}}$	$\frac{2,3 \pm 0,1}{2,0 \pm 0,2^*}$	$\frac{2,5 \pm 0,1}{2,1 \pm 0,1}$
Увеличение паховых лимфатических узлов, баллы	$2,7 \pm 0,1$	$\frac{2,3 \pm 0,2}{2,0 \pm 0,1^{**}}$	$\frac{2,5 \pm 0,1}{2,1 \pm 0,1^*}$	$\frac{2,7 \pm 0,2}{2,1 \pm 0,1^*}$
Средняя сумма баллов	$19,1 \pm 0,6$	$\frac{16,6 \pm 0,3^{**}}{13,4 \pm 0,4^{***\#}}$	$\frac{13,7 \pm 0,3^{***\#\#\#}}{11,2 \pm 0,4^{***\#\#\#}}$	$\frac{18,3 \pm 0,5}{15,5 \pm 0,4^*}$

Примечания:

1. В числителе – показатели через 5 сут, в знаменателе – через 10 сут от начала лечения.

2. Уровень достоверности различий относительно соответствующих значений до лечения: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

3. Уровень достоверности различий относительно соответствующих значений в группе сравнения: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$.

Клиническая эффективность иммунотерапии больных монотонным ПГГ была менее выражена по сравнению с эффектами терапии больных аритмичным ПГГ. Это объясняется меньшей выраженностью клинической картины ПГГ с монотонным течением. Генферон в этой группе больных также купировал болевые ощущения и ликвидировал лимфаденит за счет местного воздействия на очаг инфекции. Йодантипирин, в свою очередь, в максимальной степени ослаблял воспаление в зоне герпетических высыпаний. По терапевтическому влиянию на клинические симптомы герпетической инфекции

гениталий в ранние сроки применения препарат ИФН занимал лидирующие позиции по сравнению с индуктором ИФН и ацикловиром.

Динамика клинической картины ПГГ со стихающим течением под влиянием терапии препаратом ИФН и индуктором ИФН была аналогичной клинике инфекции с монотонным течением. Препараты уменьшали выраженность наиболее значимых симптомов заболевания. Лучший фармакологический эффект проявлял препарат генферон.

Таким образом, в ранние сроки лечения (в первые 10 суток) препарат ИФН оказывал более выраженное лечебное действие по сравнению с эффектами индуктора ИФН или ацикловиром, примененным в качестве монотерапии. Преимуществом генферона явилось его обезболивающее действие, йодантипирина – купирование субфебрилитета и проявлений острой воспалительной реакции в местах герпетических высыпаний.

Лечение больных генитальным герпесом препаратами генферон и йодантипирин 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 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. Продолжительность периода ремиссии после окончания терапии обратно пропорционально зависела от частоты рецидивов ПГГ (таблица 3).

Таблица 3

Показатели эффективности терапии простого герпеса гениталий
в течение 1 года, $X \pm m$

Показатели	Исследуемые группы	Исследуемые подгруппы		
		А	Б	В (сравнения)
Средняя частота рецидивов	I	3,1 ± 0,3***	5,1 ± 0,5**	7,2 ± 0,6
	II	1,9 ± 0,3***	3,1 ± 0,5	4,2 ± 0,4
	III	1,2 ± 0,2***	1,2 ± 0,1***	3,1 ± 0,3
Средняя продолжительность ремиссии до первого рецидива после лечения, мес	I	3,1 ± 0,5***	1,8 ± 0,3***	0,9 ± 0,1
	II	4,6 ± 0,4***	2,9 ± 0,4**	1,9 ± 0,3
	III	10,6 ± 0,7	10,9 ± 0,5	6,1 ± 0,4

Примечание. Уровень достоверности различий относительно соответствующих значений в группе сравнения (t-тест): * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Комплексная терапия аритмичного ПГГ препаратами генферон и йодантипирин на фоне базисного противогерпетического лечения ацикловиром ослабляла выраженность клинических симптомов рецидивов заболевания, возникающих после лечения. У пациентов уменьшались площадь высыпаний, температура тела, чувство недомогания, выраженность пахового лимфаденита.

Лечение препаратом ИФН и индуктором ИФН незначительно ослабляло тяжесть клинической картины последующего после лечения рецидива у пациентов с монотонным течением инфекции. Препараты снижали выраженность общего недомогания. Только йодантипирин способствовал более легкому течению рецидивов.

Влияние терапии на иммунный статус больных простым герпесом гениталий. Для аритмичного течения генитального герпеса наиболее характерным было снижение на 44 % ($p < 0,05$) содержания CD3-лимфоцитов, в 2,2 раза – количества CD16-лимфоцитов, на 96 % ($p < 0,01$) – иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, повышение на 42,3 % концентрации IgG относительно соответствующих показателей у здоровых доноров. При монотонном течении генитального герпеса содержание CD16-клеток снижалось на 64,7 % ($p < 0,05$), индекс CD4/CD8 уменьшался на 31,7 % ($p < 0,05$), уровень IgG повышался на 33,6 % ($p < 0,05$). Иммунограмма у пациентов со стихающей формой генитального герпеса оставалась такой же, как у здоровых добровольцев.

Лечение больных аритмичной формой генитального герпеса препаратом ИФН и индуктором ИФН не изменяло иммунный статус пациентов, что связано с выраженным дисбалансом в системе иммунитета. Под влиянием иммунотерапии повышалось содержание в сыворотке крови CD3-, CD4- и CD16-лимфоцитов, увеличивался иммунорегуляторный индекс, но эти показатели изменялись недостоверно даже через 3 мес от начала терапии. Базовая противогерпетическая терапия ацикловиром также не влияла на иммунограмму пациентов с ПГГ аритмичного течения (таблица 4).

При монотонной форме ПГГ индуктор ИФН проявлял большую иммуностропную активность, чем генферон. Йодантипирин повышал иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 как в ранние (40 сут от начала приема препаратов), так и в отдаленные (через 3 мес) сроки лечения. В крови у пациентов, лечившихся йодантипирином, отмечалась тенденция к повышению количества CD16-лимфоцитов. На фоне монотерапии ацикловиром иммунограммы пациентов были такими же, как до лечения.

Таблица 4

Влияние терапии на иммунный статус больных простым герпесом гениталий аритмичного течения, $X \pm m$

Показатели	Здоровые доноры	До лечения	Исследуемые подгруппы		
			А	Б	В (сравнения)
CD3, г/л	1,17 ± 0,11	0,81 ± 0,07	$\frac{0,95 \pm 0,09}{1,03 \pm 0,11}$	$\frac{0,94 \pm 0,09}{0,95 \pm 0,08}$	$\frac{0,77 \pm 0,08}{0,76 \pm 0,07}$
CD4, г/л	0,76 ± 0,08	0,59 ± 0,05	$\frac{0,74 \pm 0,08}{0,80 \pm 0,08}$	$\frac{0,92 \pm 0,10}{0,90 \pm 0,09}$	$\frac{0,56 \pm 0,06}{0,58 \pm 0,07}$
CD8, г/л	0,47 ± 0,04	0,61 ± 0,08	$\frac{0,65 \pm 0,07}{0,64 \pm 0,08}$	$\frac{0,87 \pm 0,10}{0,82 \pm 0,09}$	$\frac{0,57 \pm 0,07}{0,63 \pm 0,07}$
CD4/CD8, усл. ед.	1,62 ± 0,12	0,94 ± 0,08	$\frac{1,13 \pm 0,11}{1,18 \pm 0,12}$	$\frac{1,03 \pm 0,08}{1,10 \pm 0,10}$	$\frac{1,01 \pm 0,11}{0,97 \pm 0,08}$
CD16, г/л	0,28 ± 0,03	0,13 ± 0,02	$\frac{0,17 \pm 0,05}{0,24 \pm 0,04^\#}$	$\frac{0,16 \pm 0,02}{0,12 \pm 0,03}$	$\frac{0,11 \pm 0,02}{0,12 \pm 0,02}$
IgG, мг/мл	12,12 ± 1,07	17,30 ± 1,18	$\frac{17,20 \pm 1,24}{18,25 \pm 1,27}$	$\frac{17,62 \pm 1,35}{19,03 \pm 1,39}$	$\frac{16,20 \pm 1,44}{16,04 \pm 1,21}$
IgM, мг/мл	1,43 ± 0,16	1,47 ± 0,35	$\frac{1,62 \pm 0,34}{1,43 \pm 0,27}$	$\frac{1,75 \pm 0,45}{1,34 \pm 0,45}$	$\frac{1,39 \pm 0,42}{1,91 \pm 0,63}$

[#] уровень достоверности различий относительно соответствующих значений до лечения в группе сравнения ($p < 0,05$)

Примечание. В числителе – показатели через 40 сут, в знаменателе – через 3 мес от начала лечения.

Иммунный статус у больных стихающей формой ПГГ после иммунотерапии генфероном и йодантипирином не изменялся, что свидетельствует о безопасности лечения. У пациентов подгруппы сравнения, лечившихся ацикловиром, значимых сдвигов иммунологических показателей не отмечалось.

Таким образом, лечение ПГГ препаратами генферон и йодантипирин на фоне базовой противогерпетической терапии ацикловиром оказывало положительное влияние на иммунологические показатели больных. Выраженность иммуностропных эффектов была незначительной при всех типах течения ПГГ, что объясняется длительной персистенцией ВПГ в организме больных, истощающей резервы иммунной системы, а также стойкой адаптацией механизмов противовирусной защиты.

Влияние терапии на статус цитокинов больных простым герпесом гениталий. Цитокины играют важнейшую роль в неспецифическом противовирусном ответе и межклеточных взаимодействиях иммунокомпетентных клеток. Учитывая иммунологические нарушения при ПГГ, для оценки эффективности препарата ИФН и индуктора ИФН был исследован цитокиновый статус у пациентов с различным клиническим

течением инфекции. Состояние системы цитокинов различалось у больных с различным течением ПГГ.

Для аритмичного течения генитального герпеса было характерно снижение по сравнению с соответствующими значениями у здоровых доноров содержания в сыворотке крови α -, β -, γ -ИФН, ИЛ-2 и ФНО- α в 5,7; 3; 9,2; 3,6 и 4 раза, соответственно, снижение в 6,5 раза уровня ИЛ-10. Изменения при монотонном течении генитального герпеса были менее выражены и характеризовались снижением относительно нормы уровня α -ИФН, ИЛ-2 и ИЛ-10 в 4,1; 2,8 и 1,6 раза и повышением концентрации γ -ИФН и ИЛ-10 на 32 % ($p < 0,05$) и в 4 раза, соответственно. При стихающем типе течения ПГГ до начала лечения выявлялась менее выраженная дисцитокинемия. Это свидетельствует о сохраненном резерве противовирусной защиты. В крови больных регистрировалось высокое содержание α -, β -, γ -ИФН, ФНО- α , низкое содержание ИЛ-10.

Изменения цитокинового статуса больных генитальной ГВИ свидетельствовали о выраженной активации цитокинового звена противовирусного иммунитета при стихающем течении и об истощении – при аритмичном.

Лечение больных ПГГ аритмичного течения препаратами генферон и йодантипирин в комплексе с противогерпетической терапией ацикловиром улучшало цитокиновый статус. Максимальный фармакологический эффект оказывал индуктор ИФН. Он повышал в сыворотке крови концентрацию α -, β -, γ -ИФН, ИЛ-2 и ФНО- α и снижал содержание ИЛ-10.

Несмотря на цитокинстимулирующие свойства, препараты не восстанавливали до нормы нарушенное содержание цитокинов. Продолжительность эффекта генферона совпадала со сроками их приема, в отличие от йодантипирина. Этот индуктор ИФН оказывал терапевтическое воздействие на цитокиновый статус на протяжении всего периода наблюдения (3 мес). Йодантипирин в наибольшей степени восстанавливал количество цитокинов. Для препарата генферон было характерно кратковременное повышение количества сывороточного α -ИФН.

У пациентов, получавших лечение исключительно ацикловиром, цитокиновый статус ухудшался вследствие прогрессирования инфекционного процесса и рецидивов заболевания (таблица 5).

Таблица 5

Влияние терапии на цитокиновый статус больных простым герпесом гениталий аритмичного течения, $X \pm m$

Показатели	Здоровые доноры	До лечения	Исследуемые подгруппы		
			А	Б	В (сравнения)
α -ИФН, ЕД/мкл	15,3 \pm 1,1	2,7 \pm 0,4	$\frac{10,6 \pm 1,4^{***\#\#\#}}{14,1 \pm 1,6^{***\#\#\#}}$	$\frac{14,5 \pm 1,9^{***\#\#\#}}{3,0 \pm 0,4}$	$\frac{3,1 \pm 0,5}{2,8 \pm 0,4}$
β -ИФН, ЕД/мкл	3,0 \pm 0,6	1,0 \pm 0,2	$\frac{12,9 \pm 2,1^{***\#\#\#\#}}{3,6 \pm 0,7^{\#}}$	$\frac{1,0 \pm 0,2^+}{1,4 \pm 0,2}$	$\frac{0,9 \pm 0,2^+}{1,0 \pm 0,2}$
γ -ИФН, ЕД/мкл	17,5 \pm 1,4	1,9 \pm 0,3	$\frac{12,9 \pm 1,6^{***\#\#\#\#}}{13,2 \pm 1,5^{***\#\#\#\#}}$	$\frac{2,2 \pm 0,4^{+++}}{2,4 \pm 0,5^{+++}}$	$\frac{1,8 \pm 0,3^{+++}}{1,8 \pm 0,3^{+++}}$
ИЛ-2, ЕД/мкл	11,9 \pm 1,3	3,1 \pm 0,5	$\frac{9,2 \pm 1,3^{***\#}}{10,8 \pm 1,3^{***\#\#\#}}$	$\frac{4,4 \pm 0,6^{+++}}{3,0 \pm 0,4^{+++}}$	$\frac{3,3 \pm 0,4^{+++}}{2,1 \pm 0,3^{+++}}$
ИЛ-10, ЕД/мкл	7,2 \pm 1,1	46,5 \pm 4,9	$\frac{34,6 \pm 3,8^{***\#\#\#\#\#}}{21,6 \pm 2,8^{***\#\#\#\#\#}}$	$\frac{43,1 \pm 4,7^{\#\#\#\#\#}}{43,5 \pm 4,9^{\#\#\#\#\#}}$	$\frac{52,9 \pm 5,8^{\#\#\#\#\#}}{62,1 \pm 7,3^{*\#\#\#\#\#}}$
ФНО- α , ЕД/мкл	16,1 \pm 1,8	4,1 \pm 0,6	$\frac{6,9 \pm 0,8^{+++}}{10,6 \pm 1,3^{*\#\#}}$	$\frac{5,3 \pm 0,6^{+++}}{9,8 \pm 1,3^{*\#\#}}$	$\frac{6,6 \pm 0,9^{+++}}{5,0 \pm 0,5^{+++}}$

Примечания:

1. В числителе – показатели через 40 сут, в знаменателе – через 3 мес от начала лечения;
2. Уровень достоверности различий относительно соответствующих значений до лечения (t-тест): * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001;
3. Уровень достоверности различий относительно соответствующих значений в группе сравнения (t-тест): # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001;
4. Уровень достоверности различий относительно соответствующих значений в группе здоровых доноров (t-тест): + p<0,05; ++ p<0,01; +++ p<0,001.

У больных генитальным герпесом монотонного течения при лечении препаратами ИФН и индуктором ИФН цитокиновый статус изменялся в сторону нормы в большей степени, чем при аритмичном генитальном герпесе. Индуктор ИФН занимал лидирующие позиции по стимулирующему влиянию на цитокиногенез. Вместе с тем, достаточную фармакологическую активность проявлял препарат ИФН. Генферон повышал не только уровень сывороточного α -ИФН, но и нормализовал содержание ИЛ-2, ИЛ-10 и ФНО- α , что свидетельствует о роли интерферонового звена в регуляции цитокинового обмена у больных генитальным герпесом. Под влиянием иммунотерапии содержание цитокинов в сыворотке крови возрастало выше среднестатистической нормы. Фармакологические эффекты препаратов сохранялись даже после окончания их приема, особенно длительную продукцию цитокинов стимулировал йодантипирин.

У пациентов, лечившихся исключительно ацикловиром, в ранние сроки, через 40 сут от начала терапии отмечалась положительная динамика содержания α -ИФН, ИЛ-10 и ФНО- α , однако в отдаленные сроки, через 3 мес, продукция цитокинов ослаблялась, что свидетельствует об отсутствии пролонгированного эффекта.

При стихающей форме течения рецидивирующего ПГГ препарат ИФН и

индуктор ИФН проявляли большую эффективность, чем у пациентов II группы. Это проявлялось выраженной стимуляцией синтеза цитокинов иммунокомпетентными клетками. При этом йодантипирин стимулировал выработку всего изученного спектра интерферонов, включая β -ИФН, препарат нормализовал иммунный статус, его эффект сохранялся длительное время после окончания приема.

Генферон в ранние сроки, через 40 сут от начала лечения, повышал уровень сывороточного α -ИФН, нормализовал содержание β -ИФН, снижал концентрацию в сыворотке крови γ -ИФН. В дальнейшем в крови пациентов уровень α -ИФН и ФНО- α восстанавливался до нормы, β -ИФН и ИЛ-2 – оставался стабильным, γ -ИФН – возвращался к уровню, регистрируемому до лечения, ИЛ-10 – прогрессивно нарастал. При лечении препаратом ИФН и ацикловиром цитокиновый статус изменялся однонаправленно, но индуктор ИФН оказывал более выраженное действие (особенно в отношении уровня α -ИФН).

Таким образом, лечение генитального герпеса препаратами генферон и йодантипирин в комплексе с базовой противогерпетической терапией ацикловиром положительно влияло на исходно нарушенный баланс цитокиновой системы противовирусной защиты организма. Выраженность и продолжительность терапевтического действия препаратов зависела от степени дисцитокинемии при каждом типе течения рецидивирующей ГВИ. Она уменьшалась при более выраженных нарушениях цитокинового статуса при аритмичном течении ППГ. Это объясняется истощением резерва цитокиновой системы при различных типах рецидивирующего процесса. Цитокинотропное действие в большей степени оказывали индукторы ИФН по сравнению с препаратами ИФН, роль которых в регуляции противовирусного ответа возрастала при легких формах течения генитального герпеса. Йодантипирин стимулировал продукцию α -, β - и γ -ИФН в течение длительного времени.

Влияние терапии на элиминацию вируса простого герпеса из пораженных тканей. Считается, что в основе клинических проявлений герпетической инфекции лежит активация персистирующего в нервной ткани ВПГ. В последующем происходит миграция вируса в ткани, где проявляется его цитопатическое действие с образованием герпетической сыпи. В связи с этим выявление ВПГ в тканях урогенитального тракта является патогномичным признаком реактивации ГВИ и прогрессирования инфекционного процесса.

Препараты генферона и йодантипирина при ПГГ положительно влияли на элиминацию ВПГ из очагов поражения, о чем свидетельствовали результаты ПЦР, проводимой с целью обнаружения в соскобах с кожных покровов и слизистых оболочек ВПГ первого или второго серотипов. Учитывая, что все пациенты получали базисную специфическую противогерпетическую терапию, исследование проводили через 5 и 10 сут после начала приема препаратов, а также через 5 и 10 сут после начала лечения первого рецидива.

Анализ результатов показал, что выраженность вирусэлиминирующего действия препаратов зависела от характера течения инфекции: при стихающей (более легкой) форме ПГГ все изученные препараты были высоко эффективны; при монотонной – менее эффективным оказался генферон; при аритмичной – наиболее эффективным был йодантипирин в течение всех сроков исследования (таблица 6).

Таблица 6

Влияние препаратов интерферона и индукторов интерферона на элиминацию вируса простого герпеса при простом герпесе гениталий

Сроки исследования	Исследуемые группы								
	I			II			III		
	А	Б	В (сравнения)	А	Б	В (сравнения)	А	Б	В (сравнения)
5 сут от начала лечения	7/58,3 _{+#}	9/90,0 _{*+}	9/90,0 ₊	5/38,5 _#	5/45,5	7/70,0	3/27,3 _#	2/20,0 _#	7/70,0
10 сут от начала лечения	2/16,6 _{+#}	3/30,0 ₊	5/50,0 ₊	1/7,7 _#	2/18,2	4/40,0	–	–	3/30,0
5 сут от начала лечения первого рецидива	5/41,7 _{+#}	7/70,0 _{*+#}	10/100,0* ₊	3/23,1 _#	4/36,4 _#	7/70,0 ₊	1/9,1 _#	1/10,0 _#	4/40
10 сут от начала лечения первого рецидива	2/16,7 _{+#}	4/40,0 _{+#}	7/70,0 ₊	1/7,7 _#	3/27,3 ₊	5/50,0 ₊	–	–	1/10,0

Примечания:

1. В числителе – количество пациентов, выделяющих ВПГ, в знаменателе – процент пациентов, выделяющих ВПГ, от общей численности подгруппы;

2. Уровень достоверности различий относительно соответствующих значений ($p < 0,05$, χ^2 критерий Пирсона): * в группе II; + в группе III; # в группе сравнения.

Обоснование подходов к применению комплексной терапии различных вариантов течения генитального герпеса препаратами интерферона и его индукторами. Имеющиеся в настоящее время методы лечения ГВИ не гарантируют абсолютного клинического эффекта из-за хронической персистенции возбудителя. В настоящее время выявлена связь между тяжестью течения герпесвирусной инфекции и нарушениями противовирусного иммунитета. Неудачи иммунокоррекции объясняются

назначением препаратов без учёта особенностей нарушений иммунной системы, что требует дифференцированного подхода к комплексной терапии генитального герпеса препаратами интерферона и его индукторами.

Выявленные в исследовании клинико-иммунологические особенности генитального герпеса в соответствии с классификацией В. Н. Гребенюка [1983], характеризующей клиническое течение рецидивирующего процесса (аритмичное, монотонное, стихающее), явились основанием для разработки рекомендаций по ведению пациентов с ГВИ гениталий [2002].

В ходе лечения и в последующие сроки наблюдения за пациентами была выявлена закономерность реакций организма на применение препарата ИФН генферон и индуктора ИФН йодантипирин. Так, в результате эффективной интерферонотерапии генитального герпеса аритмичного течения характер клинико-иммунологических проявлений последующих рецидивов приобретал признаки стихающей ГВИ, при лечении монотонной формы рецидивирования – либо стихающей, либо аритмичной. Представленная картина согласуется с представлением о нормализации опосредованных цитокинами механизмов регуляции иммунитета в ответ на периодическую активацию ВПГ при эффективном лечении и об их истощении – при отсутствии терапевтического действия. Исходя из этого, целью терапии ГВИ гениталий является перевод аритмичной и монотонной форм ГВИ в стихающую, либо монотонной – в аритмичную и в дальнейшем – в стихающую. При отсутствии данного эффекта, либо сохранении прежнего характера рецидивирования лечение должно рассматриваться как неэффективное, что требует подбора новых препаратов и методов лечения (рис. 2).

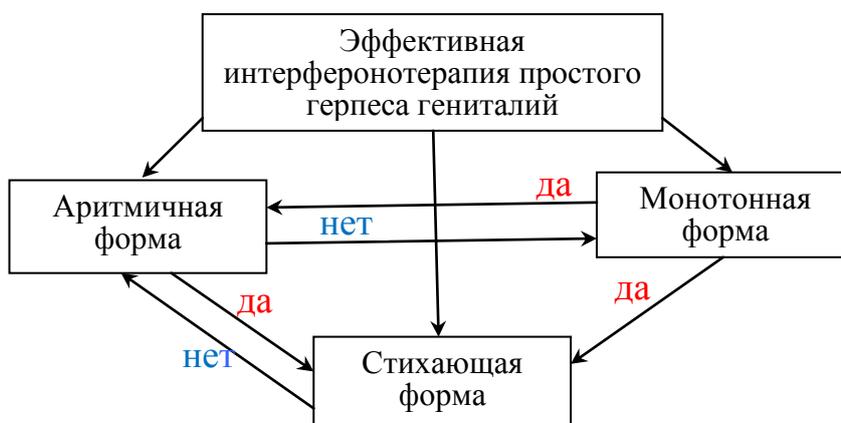


Рис. 2. Рациональная тактика интерферонотерапии генитального герпеса

Диагностика типа рецидивирующего течения ГВИ гениталий имеет важнейшее значение, так как создает представление об иммунореактивности

организма, обеспечивающей условия для восстановления механизмов противовирусной защиты. Диагностику проводят на основании анамнеза и ретроспективного анализа жалоб, документально зарегистрированных случаев генитального герпеса и клинического осмотра. Окончательное решение о характере рецидивирования ГВИ гениталий принимают после исследования иммунного и цитокинового статусов пациентов в соответствии с критериями клинко-иммунологических особенностей типов течения заболевания. При аритмичном течении генитального герпеса на первый план выступает усиление цитотоксической реакции, опосредованной Т-лимфоцитами (повышение уровня лимфоцитов CD8, снижение иммунорегуляторного индекса), уменьшение в крови количества Т-лимфоцитов (CD3, в том числе популяции CD16), уровня α -, β -, γ -ИФН, ИЛ-2, 10, ФНО- α . Это свидетельствует об ослаблении неспецифического противовирусного ответа как по механизму «потребления» в виду высокой активности патологического процесса, так и «истощения» по причине угнетения функциональной активности макрофагов, моноцитов, дендритных клеток в результате цитотоксического действия ВПГ [Борисов И. В., 2007; Наследникова И. О. и соавт., 2005; Хитрук М. Н., 2007]. Для монотонного течения ГВИ гениталий характерно снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, содержания в крови лимфоцитов CD16, уровня α -ИФН, ИЛ-2, и ФНО- α и повышение концентрации γ -ИФН и ИЛ-10. При стихающем генитальном герпесе повышен уровень β -, γ -ИФН, ИЛ-2 и ФНО- α . На основании результатов исследования предложен алгоритм применения интерферонотерапии при ГВИ гениталий. В его основу положен рациональный подход к назначению препарата ИФН и индуктора ИФН, учитывающий характер течения ГВИ и клинко-иммунологические нарушения.

Генитальный герпес аритмичного течения. С учетом выраженных клинко-иммунологических нарушений при аритмичной форме генитального герпеса терапия должна быть продолжительной и комплексной, включать применение как препарата ИФН, так и индуктора ИФН на фоне базовой противогерпетической терапии. Согласно результатам нашего исследования, целесообразно назначение интерферонсодержащего препарата генферона и индуктора ИФН йодантипирина. Препараты идеально подходят для купирования выраженной клинической симптоматики, кроме того, йодантипирин эффективен для профилактики рецидивов.

Генитальный герпес монотонного течения. Характер иммунологических нарушений при ГВИ гениталий связан с адаптацией организма к длительной

персистенции ВПГ и неэффективностью иммунологической защиты, поэтому с целью профилактики рецидивов показано применение индуктора ИФН. Препарат ИФН добавляется в программу лечения монотонного генитального герпеса только при неэффективности купирования местных симптомов ацикловиром в течение 5 сут, в остальных случаях от применения препарата, содержащего ИФН, следует воздержаться ввиду возможного развития гиперинтерферонемии.

Генитальный герпес стихающего течения. Минимальные изменения иммунного статуса, маловыраженные клинические симптомы и благоприятный прогноз в отношении рецидивов при генитальном герпесе, рецидивирующем по стихающему типу, позволяют ограничиться терапией препаратом ИФН совместно с ацикловиром. В случае рецидивирования инфекции после лечения следует добавить индуктор ИФН.

Дифференцированное назначение препарата ИФН и индуктора ИФН при установленной форме генитального герпеса зависит от состояния иммунитета. При этом следует ориентироваться на целесообразность «вторжения» в функцию иммунной системы. Отказ от этого метода может привести к срыву иммунитета и, как следствие, утяжелению течения герпеса [Халдин А. А. и соавт., 2006].

ВЫВОДЫ

1. Препарат генферон при герпесвирусной инфекции гениталий способствует быстрому регрессу высыпаний и других клинических проявлений, но практически не влияет на профилактику возникновения рецидивов; препарат йодантипирин оказывает высокоэффективное профилактическое действие, уменьшая количество и время наступления повторных проявлений заболевания.

2. При комплексном лечении генитального герпеса применение генферона и йодантипирина у больных аритмичной формой достоверно не изменяло иммунный статус пациентов, что было связано с дисбалансом в системе иммунитета. При монотонной и стихающей форме йодантипирин, в отличие от генферона, повышая иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 и количество CD16-лимфоцитов, проявлял большую иммунотопную активность.

3. При комплексном лечении генитального герпеса применение генферона и йодантипирина у больных улучшало цитокиновый статус, изменяя в сторону нормы в большей степени при монотонной и стихающей формах. Но максимальный эффект оказывал йодантипирин, который проявил выраженную иммуномодулирующую активность, стимулируя образование широкого спектра

цитокинов (α -, β -, γ -интерфероны, ИЛ-2, ФНО- α). Комплексное лечение ПГГ генфероном вызывало повышение уровня α -интерферона, достоверно не влияя на уровень других цитокинов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе тактики комплексной терапии генитального герпеса рекомендуется учитывать вариант течения заболевания.

2. При стихающем варианте течения рекомендуется ограничиться применением генферона и этиотропного лечения; при монотонном варианте течения показано применение йодантипирина и этиотропного лечения, а при аритмичном течении терапия должна быть продолжительной и комплексной, начиная с применения генферона на фоне этиотропной терапии, с последующим назначением йодантипирина для профилактики рецидивов.

3. Рекомендуется использовать алгоритм ведения пациентов в зависимости от характера течения инфекции. Для оценки эффективности лечения рекомендуется балльная система определения выраженности клинических проявлений простого герпеса гениталий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шперлинг Н. В. Терапевтическая эффективность препаратов интерферона и индукторов интерферона при генитальном герпесе / Н. В. Шперлинг, А. В. Шаропина // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск)**. – 2009. – Т. 24. – № 2. – С. 109 – 112.

2. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-2 и ИЛ-4 при герпесвирусной инфекции / И. О. Наследникова, В. В. Новицкий, О. И. Уразова, Е. Б. Горбунова, Н. А. Сухаленцева, А. С. Чернов, В. И. Решетников, А. В. Шаропина, Н. В. Шперлинг, Н. А. Пронина, А. В. Чайковский, Е. Н. Чернова, М. А. Безменова, О. В. Воронкова // **Клиническая лабораторная диагностика**. – 2009. – № 7. – С. 39 – 43.

3. Интерферонотерапия генитального герпеса / А. В. Шаропина, Н. В. Шперлинг, А. В. Зуев, А. И. Венгеровский, И. А. Шперлинг // Томск: Издательство ТПУ, – 2009. – 76 с.

4. Клинико-иммунологические эффекты генферона в комплексной терапии простого герпеса гениталий / Н. В. Шперлинг, А. В. Шаропина, А. В. Зуев, А. И. Венгеровский, И. А. Шперлинг // **Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии**. – 2008. – № 3. – С. 36 – 38.

5. Характеристика иммунного ответа при лечении генитального герпеса йодантипирином / А. В. Зуев, Е. Э. Энгель, А. В. Шаропина, Н. В. Шперлинг, И. А. Шперлинг // Наука о человеке : материалы IX конгресса молодых ученых и специалистов. – Томск, 2008. – С. 32 – 33.

6. К вопросу о терапии часто рецидивирующего генитального герпеса / Н. В. Шперлинг, А. В. Шаропина, Е. Э. Энгель, И. А. Шперлинг // Наука о человеке : материалы IX конгресса молодых ученых и специалистов. – Томск, 2008. – С. 24 – 25.

7. Вирусные болезни кожи (простой герпес, герпес опоясывающий, бородавки, коровья ложная оспа, контагиозный моллюск, дерматологические проявления СПИДа) : учебное пособие для студентов / Н. В. Шперлинг, А. В. Шаропина, А. В. Зуев, П. Н. Пестерев, А. И. Венгеровский, Е. Б. Братчикова // Томск: Издательство ТПУ, – 2008. – 92 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВПГ	– вирус простого герпеса
ПГГ	– простой герпес гениталий
ГВИ	– герпесвирусная инфекция
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
CD16	– дифференцировочный антиген зрелых Т-натуральных киллеров
CD3	– дифференцировочный антиген зрелых Т-лимфоцитов
CD4	– дифференцировочный антиген зрелых Т-хелперов
CD8	– дифференцировочный антиген зрелых Т-супрессоров
CD4/CD8	– иммунорегуляторный индекс
Ig	– иммуноглобулин
Th	– Т-хелперы
ИЛ-2	– интерлейкин-2
ИЛ-10	– интерлейкин-10
ИФН	– интерферон
α -ИФН	– α -интерферон
β -ИФН	– β -интерферон
γ -ИФН	– γ -интерферон
ФНО- α	– фактор некроза опухоли альфа