

В.Г. Панкратов, С.А. Гумбар., О.В. Панкратов, О.И. Шадыро., Т.В.

Трухачева., Е.В. Кравченко

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Приведены результаты изучения клинической эффективности мазевых форм отечественных противовирусных препаратов (мазь ацикловир 5 %, мазь бутаминофен 2 %, мазь ц-ЦМФ 5%, производства ОАО "Белмедпрепараты") в сравнении с мазью ацикловир 5 % производства ООО "АЗТ-Фарма" (Россия). Под наблюдением находилось 126 пациентов. Показано, что отечественные противогерпетические мази, (мазь Ацикловир 5 %, мазь Бутаминофен 2 %, мазь ц.ЦМФ 5 %) обладают выраженной клинической эффективностью и хорошей переносимостью при использовании их в качестве монотерапии у больных простым пузырьковым лишаем и генитальным герпесом при легком течении заболевания и у больных abortивными и легкими формами опоясывающего лишая.

В дерматовенерологической практике герпетическое поражение кожи и слизистых оболочек стало встречаться чаще. Из 8 интенсивно изучаемых серотипов вирусов герпеса наибольшей известностью у дерматовенерологов пользуются вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), а также ВПГ-3. С ВПГ-1 ассоциируются герпес кожи и слизистых оболочек, офтальмогерпес, генитальные поражения, герпетические энцефалиты и пневмонии. ВПГ-2 вызывает генитальный герпес и герпес новорожденных. ВПГ-3 – это вирус *Varicelle-Zoster (VZV)*, возбудитель опоясывающего лишая и ветряной оспы. Герпесвирусы способны поражать все органы и системы хозяина, вызывая острую, латентную и хроническую формы герпетической инфекции [1, 2, 3, 7, 9, 10, 17]. Актуальность проблемы герпетической инфекции определяется свойством вируса пожизненно персистировать в организме [2, 3, 5. 6, 7, 10, 11, 15].

Антитела к ВПГ-1 выявляются более чем у 90 % населения, в то время как клинические проявления инфекции выявляются лишь у каждого 5-6-го жителя. Серопозитивность к ВПГ-2 , по данным ВОЗ, составила 16,4 % у взрослых, причём число вновь заболевших генитальным герпесом ежегодно возрастает в различных регионах на 2-10 % и более. При этом, наметилось изменение этиологии генитального герпеса : если ещё 20 лет назад писали, что в 96 % он вызывался ВПГ-2 , то в последние годы уже более чем у 40% больных возбудителем выступает ВПГ-1, что объясняют большой распространенностью орорегенитальных контактов [1, 4 , 8, 10, 11, 16, 17, 18].

Из двух серотипов ВПГ-2 обладает более выраженным цитопатическим действием на клетку. Первичное поражение сопровождается репликацией вируса в месте инвазии, а затем он перемещается по нервному стволу и существует латентно в клетках нервных ганглиев. При этом ВПГ-1 сохраняется ,главным образом, в ганглиях тройничного нерва, а ВПГ-2 – в крестцовых ганглиях [4, 8, 9, 16]. Титры антител к ВПГ устанавливаются спустя месяц

после заражения практически на постоянном уровне вне зависимости от выраженности или латентности инфекции. Известно, что после эпизода первичной инфекции рецидивы болезни при генитальном герпесе возникают в 50-75 % случаев. Если причиной инфекции является ВПГ-2, то рецидивы регистрируются чаще, в среднем через 50 дней почти у 80 % заболевших [3, 4, 8, 15, 16]. При инфицировании половых органов ВПГ-1 рецидивы наблюдаются почти у каждого второго больного в среднем 1-2 раза в году.

Клинически герпетическая инфекция - это рецидивирующая болезнь, в течении которой выделяют первичную инфекцию, непервичную инфекцию, латентную инфекцию и рецидивы.

При первичной инфекции организм человека впервые сталкивается с ВПГ и еще не имеет антител к нему. Как правило, это дети. Инкубационный период длится до 2 недель. У большинства (до 65 %) первичная герпетическая инфекция протекает субклинически или асимптомно, принимая характер вирусносительства. Но приблизительно у 1/3 вирусносителей с недостаточной противовирусной резистентностью возникают манифестные формы герпетической инфекции [2, 3, 5, 10, 12]. Чаще речь идёт об остром герпетическом стоматите с лихорадкой, ознобом, сгруппированной везикулёзной и эрозивной сыпью на отёчно-гиперемизованном фоне в области слизисто оболочки щёк, дёсен, губ, языка, который разрешается в течение 2 недель, хотя бывают и летальные исходы.

О варианте непервичного генитального герпеса говорят, если пациент, уже имеющий антитела к ВПГ-1, впервые инфицируется ВПГ-2.

Клинические симптомы при рецидивах простого герпеса (от 1 до 3-5 раз год) отличаются меньшей интенсивностью. После непродолжительных продромальных явлений (жжение, зуд или покалывание) на ограниченном участке кожи губ, щёк, носа появляются сгруппированные пузырьки до 2 мм в диаметре на фоне эритемы и отёка. Пузырьки вскрываются с образованием мелких эрозий с мокнущей красноватой поверхностью. Формирующиеся корки буроватого цвета отпадают после эпителизации эрозий на 8-12-ый день, оставляя красновато-буроватые пятна. Кроме описанной типичной формы простого герпеса встречаются abortивная, отёчная, зостериформная и диссеминированная клинические формы.

Первый эпизод генитального герпеса у женщин протекает более тяжело и длительно, чем у мужчин. Интенсивность местных симптомов нарастает в первые 7-10 дней, пузырьковые элементы сохраняются 6-8 дней, вирусовыделение длится до 12 дней, а полная эпителизация эрозивно-язвенных поражений наступает через 18-20 дней. Полный цикл первого эпизода заболевания продолжается от 1,5 до 4 недель. При генитальном герпесе эволюция рецидивов длится в основном от 5 до 7 дней. Излюбленная локализация высыпаний у мужчин: внутренний листок крайней плоти, заголовочная бороздка, головка и ствол полового члена; а у женщин - малые половые губы, клитор, влагалище, шейка матки, промежность, внутренняя поверхность верхней трети бёдер. Паховый лимфаденит выявляется у 1/3 больных. Частота рецидивов зависит от провоцирующих факторов (стресс, физическое и психическое перенапряжение, алкогольные или сексуальные

эксцессы, переохлаждение или избыточная инсоляция, менструальный период, простуда) и состояния иммунитета [4, 7, 8, 9].

По тяжести течения герпетической инфекции различают:

- легкую степень - до 4 рецидивов в год с единичными очагами высыпаний без интоксикации и болевого синдрома;
- средняя степень - более 4 рецидивов в год с ограниченными высыпаниями и протекающими без выраженной лихорадки, интоксикации и локально выпяченной болезненности либо до 4 рецидивов в год , протекающих с выраженной лихорадкой, интоксикацией, болевым синдромом и распространенными высыпаниями;
- тяжёлая степень - более 4 рецидивов в год, протекающих с выраженной лихорадкой, интоксикацией, болевым синдромом и распространенными высыпаниями.

Наряду с описанными формами герпетической инфекции почти у 30 % пораженных развиваются атипичные или abortивно протекающие формы рецидивирующего герпеса.

Опоясывающий лишай начинается с легкого немогания, подъема температуры, слабости, головной боли, односторонней невралгии определенной зоны иннервации. Вскоре в зоне развившейся невралгии появляются сгруппированные везикулы, локализованные по ходу пораженного нерва, как правило, с одной стороны (чаще поражаются тройничный, лицевой или межрёберные нервы). Прозрачное содержимое везикул затем мутнеет, везикуло-пустулы вскрываются с образованием эрозий, на поверхности которых формируются корки желтовато-буроватого цвета. К тяжёлым клиническим формам относят язвенную, гангренозную, генерализованную. Длительность заболевания колеблется от 1-3 недель при abortивной форме до 4-7 недель при более тяжёлых формах.

Диагностика герпесвирусной инфекции в типичных случаях не вызывает затруднений. Но при abortивных и атипичных формах заболевания возникает необходимость в лабораторном подтверждении герпесвирусной этиологии заболевания. В качестве биологического материала для проведения диагностических лабораторных исследований могут служить: содержимое везикул, мазки-отпечатки, смывы с пораженных тканей и органов, биологические жидкости и секреты организма. Чаще других используются следующие методы лабораторной диагностики: вирусологические, цитоморфологические, выявление антигенов ВПГ, ПЦР-диагностика. Определенную диагностическую значимость могут иметь регистрация иммунного ответа к ВПГ-2 и оценка иммунного статуса организма пациента.

Лечение герпесвирусной инфекции.

В большинстве случаев лечение пациентов с герпетической инфекцией включает терапевтические мероприятия этиотропного, патогенетического и симптоматического характера. Принято говорить о нескольких этапах в лечении герпетической инфекции:

- лечение первого клинического эпизода,
- лечение рецидива герпетической инфекции,
- лечение в межрецидивный период.

В настоящем сообщении мы рассмотрим только лечение пациентов с рецидивом простого или генитального герпеса, а также первого клинического эпизода при опоясывающем лишае.

При средней и тяжёлой степени течения герпетической инфекции, особенно генитального герпеса, лечение должно проводиться ацикловиром или его производными (фамцикловиром или валацикловиром) внутрь в течение 5-10 дней и более. При высокой частоте рецидивов проводится перманентная супрессивная терапия ацикловиром по 400 мг 2 раза в сутки или по 200 мг 4 раза в сутки в течение нескольких месяцев. Наряду с противовирусными препаратами у пациентов со средней и тяжёлой степенью течения герпетической инфекции в последние годы широко рекомендуются препараты интерферона (альфа-интерферон или интерлок, человеческий лейкоцитарный интерферон, лейкинферон, альфа-2-интерферон или реаферон) и его индукторы (циклоферон, неовир). Рекомендуются также современные иммуномодуляторы: ридостин, амиксин, изопринозин (инозин пранобекс), имунофан, полиоксидоний, ликопид. Из других методов патогенетической терапии рекомендуют витаминотерапию, адаптогены, тканевые препараты (плазмол, спленин, рибомунил, стекловидное тело, экстракт алое, экстракт плаценты и др.).

Неспецифическая терапия и иммунотерапия должны применяться у этих пациентов не только в период рецидива, но и в межрецидивный период, учитывая факт пожизненной персистенции вируса в организме и способность его самого к формированию состояния вторичного иммунодефицита [2, 6, 10].

Одним из важнейших компонентов терапии герпетической инфекции является организация наружного лечения. Она применяется при всех клинических формах и стадиях болезни. Арсенал средств для её проведения в настоящее время довольно широк. Наиболее известными и широко используемыми в настоящее время являются : крем или мазь ацикловира 5 % (синонимы: виралекс, зовиракс, герпевир, медовир), линимент госсипол 3 %, мазь мегосин 5 %, мазь хелепиновая 2 %, мазь гевизош (изопропилдезоксисуридин), оксолиновая мазь 0,25-3 %, теброфеновая мазь 0,5-1 %, мазь бутаминофена 2 %, мазь ц-ЦМФ (циклоцидинмонофосфат) 5 %, крем и лосьон эпиген 0,1 %. Все эти средства применяются на участки поражения кожи 4-5 раз в день в течение 5-14 дней, при необходимости и более длительное время. При наличии эрозий и выраженного отёка в области очага герпеса вначале лучше применить примочки с ДНК-азой, или полуданом, или 0,5 % раствором сульфата цинка, или используют анилиновые красители, антисептики. Наш многолетний опыт лечения больных с легким течением герпесвирусной инфекции (простого пузырькового лишая или генитального герпеса), особенно когда речь идет об 1-2 рецидивах в году, показал, что у этих пациентов можно ограничиться только наружной мазевой противовирусной терапией.

Под нашим наблюдением находилось 126 пациентов с герпесвирусной инфекцией. В зависимости от применявшегося препарата для наружной терапии все пациенты были разбиты на 4 группы. Первая группа – 36 больных (20 мужчин и 16 женщин) – применяли наружно мазь ацикловир 5 %, производства

ОАО "Белмедпрепараты". Вторая группа – 30 больных (16 мужчин и 14 женщин)– мазь ацикловир 5 % производства ООО "АЗТ-Фарма" (Россия). Третья группа – 30 больных (18 мужчин и 12 женщин) – мазь бутаминофен 2 %, а четвертая группа – 30 больных (16 мужчин и 14 женщин)– мазь ц-ЦМФ 5 %. Обе последние мази выпущены ОАО "Белмедпрепараты".

Таблица 1. Распределение больных по диагнозу и возрасту

	Простой пузырьковый лишай			Генитальный герпес			Опоясывающий лишай		
	16-30 лет	31-50 лет	51-65 лет	16-30 лет	31-50 лет	51-65 лет	16-30 лет	31-50 лет	51-75 лет
1 группа	7	9	0	10	3	0	0	3	4
2 группа	5	4	1	5	5	0	0	4	6
3 группа	1	8	1	5	5	0	2	2	6
4 группа	6	4	2	4	5	1	3	1	4

У всех 48 пациентов с простым пузырьковым лишаем имела место лёгкая степень тяжести герпетического процесса, причем у 12 из них это была первая атака за последние 10 лет, а у остальных рецидивы герпеса повторялись не более 1-3 раз в году. Из 43 больных генитальным герпесом у 13 была, со слов пациентов, первая атака герпеса, а у 30 – очередной рецидив, причем число замеченных больным рецидивов генитального герпеса было в пределах 2-4 за год. Все 35 больных опоясывающим лишаем имели первую в жизни атаку герпеса, причем речь шла или об abortивной форме с единичными мелкими очагами сыпи по ходу пораженного нерва или о легкой степени течения болезни (гиперемия, умеренный отек, сгруппированные пузырьки и мелкие эрозии).

Препараты для наружного лечения герпетической инфекции лучше начать использовать в продромальном периоде и в первые часы развития рецидива до стадии образования эрозий. Обратившиеся к нам больные имели высыпания в течение 1-3 суток. Мази наносились на пораженные участки 4-6 раз в день, причем участки мокнутья предварительно подсушивались 2 % спиртовыми растворами анилиновых красителей. Длительность применения наружной терапии была от 7 – 12 дней при простом и генитальном герпесе до 14- 24 дней при опоясывающем лишае.

Ведущими характеристиками эффективности препаратов были:

1. Сроки исчезновения субъективных симптомов (зуд, жжение, боль), в днях
2. Сроки рассасывания отека в области очага герпеса, в днях
3. Сроки нормализации цвета кожи в области очага герпеса (исчезновения гиперемии) - в днях
4. Сроки разрешения сыпи: а) прекращение высыпаний; б) эпителизация эрозий, в днях.

Эффективность лечения больных герпетической инфекцией различными наружными противовирусными мазями представлена в таблицах 2-4.

Из таблиц 2 - 4 видно, что сроки исчезновения субъективных и разрешения объективных симптомов у больных, лечившихся применявшимися наружными противовирусными средствами российского и белорусского производства статистически не отличаются. Ни по одному критерию эффективности лечения достоверных различий группам не наблюдалось.

Мы проводили у абсолютного большинства больных исследование общих анализов крови и мочи и биохимического анализа крови до и после лечения противовирусными мазями. Анализ полученных данных показал, что использование мази ацикловир 5 % как белорусского, так и российского производства, мази бутаминофен 2 % или мази ц-ЦМФ 5% не оказало отрицательного влияния на общие анализы крови и мочи, а также на основные биохимические характеристики крови (общий белок, глюкоза, мочевины, холестерин, общий билирубин, АЛТ, АСТ, С-реактивный белок) у больных простым пузырьковым лишаем, генитальным герпесом и опоясывающим лишаем. Общая длительность применения наружным противогерпетических средств колебалась от 7 до 12 дней у больных простым и генитальным герпесом и 14-21 день – при опоясывающем лишае. Другие исследователи [13, 14] отмечали, что средняя продолжительность применения при герпетической инфекции мази бутаминофен 2 % была 12-14 дней, а у отдельных больных – до 21 дня.

Таблица 2 Эффективность лечения больных простым герпесом при использовании различных наружных средств

Показатели	Сроки разрешения симптомов болезни (дни)			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Сроки исследования субъективных симптомов	2,7 \pm 0,21	2,9 \pm 0,3	2,6 \pm 0,26	3,0 \pm 0,33
Сроки рассасывания отека в области очага	4,5 \pm 0,24	4,7 \pm 0,38	3,7 \pm 0,33	5,0 \pm 0,40
Сроки разрешения гиперемии в области очага	6,8 \pm 0,3	6,6 \pm 0,47	6,4 \pm 0,51	7,3 \pm 0,42
Сроки разрешения сыпи (пузырьков и эрозий)	5,6 \pm 0,27	6,1 \pm 0,40	5,1 \pm 0,23	6,4 \pm 0,44

Таблица 3. Оценка эффективности лечения больных генитальным герпесом наружными противовирусными средствами

Показатели	Сроки разрешения симптомов болезни (дни)			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Сроки исследования субъективных симптомов	3,0 \pm 0,28	3,1 \pm 0,48	2,3 \pm 0,16	2,8 \pm 0,33
Сроки рассасывания отека в области очага	4,7 \pm 0,43	4,5 \pm 0,22	4,4 \pm 0,68	4,9 \pm 0,34
Сроки разрешения гиперемии в области очага	5,4 \pm 0,59	5,5 \pm 0,34	5,6 \pm 0,66	6,0 \pm 0,47
Сроки разрешения сыпи (пузырьков и эрозий)	5,3 \pm 0,63	4,9 \pm 0,32	5,1 \pm 0,57	5,7 \pm 0,65

Таблица 4 Оценка эффективности лечения больных опоясывающим лишаем наружными противовирусными средствами

Показатели	Сроки разрешения симптомов болезни (дни)			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Сроки исследования субъективных симптомов	9,4±1,32	9,9±0,93	9,1±0,86	10,3±0,91
Сроки рассасывания отека в области очага	9,0±0,97	10,4±0,81	9,3±0,78	11,4±1,02
Сроки разрешения гиперемии в области очага	13,2±1,51	12,8±1,03	11,5±0,75	13,9±1,33
Сроки разрешения сыпи (пузырьков и эрозий)	11,5±0,87	12,2±1,16	10,2±0,66	12,4±0,94

Переносимость применявшихся мазевых препаратов была хорошей. Ни у одного наблюдавшегося больного не было жалоб или побочных эффектов, не считая одного случая неудачи в лечении больной простым герпесом при использовании мази ацикловир 5% российского производства и случая раннего рецидива герпетической инфекции (через 3 недели) у больного генитальным герпесом, получавшим лечение мазью ацикловир белорусского производства.. Мы проследили отдаленные результаты (в течение 4-8 месяцев после окончания лечения) у 32 больных простым герпесом, 24 больных генитальным герпесом и у 22 больных опоясывающим лишаем. Рецидивов инфекции не наблюдалось у всех 22 больных опоясывающим лишаем, у 30 больных простым пузырьковым лишаем и у 19 больных генитальным герпесом. У 2 больных простым пузырьковым лишаем рецидивы болезни появились через 3 и 7 месяцев, у одной больной после чрезмерной инсоляции, у второго – после переохлаждения. У 5 больных генитальным герпесом рецидивы болезни появились в сроки: спустя 1,5 мес – у 1, спустя 2 и 4 – у 1, спустя 3 месяца – у 2, спустя 4 месяца – у 1 пациента. Повторное лечение этих пациентов проводилось с использованием как общих, так и местных противогерпетических средств с подключением средств патогенетической терапии.

Выводы

1. Противогерпетические мази, выпускаемые ОАО "Белмедпрепараты" (мазь Ацикловир 5 %, мазь Бутаминофен 2 %, мазь ц.ЦМФ) обладают выраженной клинической эффективностью при использовании их в качестве монотерапии у больных простым пузырьковым лишаем и генитальным герпесом при легком течении заболевания и у больных abortивными и легкими формами опоясывающего лишая.

2. Все три лекарственных препарата характеризуются хорошей переносимостью и безопасностью при проведении наружной терапии больных с герпетическими поражениями кожи и слизистых оболочек.

Литература

1. Адашкевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путём. -Витебск. – 1996. – С.161-179.
2. Арбузова И.А., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В., Третьякова Н.Н., Соколов Г.Н., Хобейш М.М. Вирусные дерматозы. // Крапивница. Вирусные дерматозы./ Под ред. Е.В.Соколовского. – Сотис, Санкт-Петербург. – 2000. – С. 74-148.

3. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес (этиология, диагностика, лечение). – М.: Медицина. – 1986. – 272 с.
4. Борисенко К.К. Генитальный герпес // Неизвестная инфекция. – Смоленск. – 1997. – С. 32-57.
5. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю., Вишнев С.Г. Герпетическая инфекция: вопросы патогенеза, методические подходы к терапии. /Под ред. М.Г.Романцева и С.Ю.Голубева. – М., 1997. – 97 с.
6. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Черных М.Д. Терапия герпетической инфекции. – СПб., "Гиппократ". – 1993. – 40 с.
7. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В., Патогенез и лабораторная диагностика герпеса / Руководство для врачей. – СПб.: Лань. –1999. - 205 с.
8. Исаков В.А., Чайцев В.Г. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. // Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция / Под ред. Е.В.Соколовского. СПб.: Сотис. 2000. – С.75-182.
9. Каламкарян А.А., Гребенюк В.Н. Вирусные дерматозы. //Кожные и венерические болезни/Руководство для врачей. Под ред. Ю.К.Скрипкина. В 4 томах. Том 1. -М.: Медицина. – 1995. – С. 483-506.
10. Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д. Генерализованная герпетическая инфекция. –Минск: Навука і тэхніка. –1992. – 350 с.
11. Методические материалы по этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечению и профилактике болезней, передаваемых половым путём. –Москва: КЦВИ. –1995. 129 с.
12. Павлюк А.С. Методы лабораторной диагностики заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса. // ЗППП. – 1995. -№ 3. –С. 3-7.
13. Спиридонов В.Е., Северина Т.В., Шафранская Т.В., Дунец Л.Н., Петров П.Т., Кравченко Е.В., Царенков В.М., Шадыро О.И. Результаты сравнительных клинических испытаний нового противовирусного препарата мази бутаминофена 2 % и мази ацикловир 5 %. // Международная научная конференция "Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника"/ Тезисы докладов. – Минск, 14-16 ноября 2001 г. – С. 140-141.
14. Фещенко В.Ф., Шевчук С.Е., Кирдик В.С., Пашкевич В.И., Житкова В.С., Дунец Л.Н., Петров П.Т., Кравченко Е.В., Царенков В.М., Шадыро О.И. Клинические испытания мази Бутаминофен 2 %. // Там же. – С. 158-159.
15. Хахалин Л.Н., Этиопатогенетическое обоснование современной терапии генитального герпеса. // ЗППП. – 1995. -№ 3. -С. 18-21.
16. Brugha R. et al. Genital herpes infection: a review. // Int. J.Epidemiol. –1997 Aug, 26 (4)/ -p. 698-709.
17. Ruitter A., Thin R.N. Genital herpes. A guide to pharmacological therapy // Drugs. - 1994. –V.47. –N 2. –p. 297-304.
18. Topciu V., Stanciu N. L'efficacite d'une therapie complex contre les infections genitales a virus herpetique. // Rom. J.Virol. – 1992. -V. 43(3-4). -p. 201-206.