Комплексная терапия вирусных инфекций, передаваемых половым путем

О. А. Гизингер, д.б.н., проф. кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, с.н.с. НИИ иммунологии[1]
О. Р. Зиганшин, д.м. н, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии
В. Е. Балан, д.м.н., проф., зав поликлиническим отделением[2]

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Combined therapy of sexually transmitted viral infections

O. A. Gizinger, O. R. Ziganshin, V. E. Balan

South Ural State Medical University, Chelyabinsk; Moscow Regional Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow; Russia

Резюме

Проведен сравнительный анализ эффективности комплексной терапии препарата Ронколейкин® (рекомбинантный ИЛ-2) в терапии вирусных инфекций у 65 женщин в возрасте с диагнозом «аногенитальная герпетическая инфекция» и 62 женщин в возрасте от 23 до 37 лет с диагнозом «аногенитальные бородавки». Диагноз был выставлен на основании комплекса клинико-лабораторных показателей. Показано, что применение комплексной схемы лечения, включающей Валацикловир по 500 мг два раза в сутки пять дней и Ронколейкин® 0,5 мг подкожно один раз в сутки три дня с интервалом три дня в комплексе с проведением деструктивных методов при лечении аногенитальных бородавок и использование препаратов Валацикловир и Ронколейкин® в терапии аногенитальной герпетической инфекции, повышало эффективность проведения криодеструкции и способствовало снижению рецидивов аногенитальной герпетической инфекции.

Ключевые слова: ***инфекции, вызванные вирусом папилломы человека, Ронколейкин®, интерлейкин-2, герпетическая инфекция.***

Summary

A comparative analysis of effectiveness of drug combination therapy with Roncoleukin® (recombinant IL-2) in the treatment of viral infections in women of reproductive age was fulfilled. The study included 65 women aged 23 to 37 years diagnosed with anogenital herpes infection and 62 women with a diagnosis of anogenital warts.The diagnosis was put up on the basis of the analysis of complex clinical and laboratory parameters, including molecular-genetic typing of virus detections. It was found that the use of a comprehensive treatment regimen consisting of Valacyclovir 500 mg 2 times a day for 5 days period and Roncoleukin® 0.5 mg subcutaneously once a day for 3 days every 3 days in combination with carrying out destructive practices in the treatment of anogenital warts and the use of Valacyclovir and Roncoleukin® therapy in anogenital herpes infection increased effectiveness of cryoablation and contributed to reduction of recurrence of anogenital herpes infection.

Key words: ***papilloma virus infection, Roncoleukin®, interleukin-2, herpes infection.***

Актуальность

Одной из актуальных проблем гинекологии, дерматовенерологии, клинической иммунологии в настоящее время является неуклонный рост числа инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, этиологическими агентами которых являются представители семейства герпесвирусов и вирусов папилломы человека (ВПЧ) [2]. Абсолютным большинством авторов отмечается тенденция к увеличению числа случаев регистрации данной патологии у пациентов, обращающихся к дерматовенерологам, гинекологам и урологам [8]. Наибольший научный и практический интерес представляет группа ВПЧ (около 45 типов), инфицирующих аногенитальную область, среди которых достоверно чаще идентифицируют 6-й, 11-й, 16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 44-й, 52-й генотипы [11]. В литературе имеются сведения об изменении показателей иммунитета у пациентов с вирусной инфекцией гениталий [3, 4, 6]. Доказана решающая роль структур врожденного иммунитета и факторов адаптивной иммунной системы в патогенезе хронических воспалительных заболеваний вирусной природы [5]. Механизм врожденного иммунитета не имеет специфической памяти, но, активируя иммунный ответ со стороны цитотоксических лимфоцитов, усиливает ответные реакции на повторное введение антигена [11]. Полагают, что манифестация вирусной патологии происходит в результате сложных взаимодействий макроорганизма и вируса на фоне функциональных изменений в иммунной системе человека, проявляющихся в нарушении баланса активности популяций лимфоцитов [14]. При вирусной патологии немалое значение имеет нарушение межклеточных взаимодействий, обеспечиваемое различными медиаторами, в том числе ростовыми факторами — цитокинами, участвующими в клеточной стимуляции пролиферации и регуляции ангиогенеза [8]. При вирусных инфекциях центральную роль в регуляции иммунного ответа играют Th1-плейотропные цитокины, в частности, интерлейкин 2 (ИЛ-2) [1]. Оказывая аутокринное воздействие на Th1-клетки и паракринное на субпопуляцию Th2, IL-2 контролирует баланс Th1- и Th2-реакций. При вирусной патологии концентрация ИЛ-2 снижается за счет его усиленного расходования при реализации реакций Th1 типа иммунных реак-

ций вследствие напряжения биологических систем адаптации в ответ на воздействие вирусных, что делает обоснованным использование ИЛ-2 в комплексной терапии вирусных инфекций гениталий [15]. Наиболее оправданными и эффективными иммуноактивными лекарственными средствами с плейотропными эффектами являются препараты рекомбинантных цитокинов. Интерес представляет рекомбинантный ИЛ-2 (rИЛ-2) Ронколейкин® — полный структурный и функциональный аналог эндогенного ИЛ-2, фактора неспецифической противовирусной защиты и медиатора межклеточного взаимодействия при реализации Th1-типа иммунного ответа [16]. Предполагая использование rИЛ-2 в терапии вирусных заболеваний, важно подчеркнуть достоинства препарата, а именно: восстановление количественного состава иммунокомпетентных клеток на уровне клеток-предшественников; нормализацию функционально-метаболического статуса иммунокомпетентных клеток; усиление способности Т-лимфоцитов, макрофагов к синтезу цитокинов; повышение активности плазматических клетокна секрецию иммуноглобулинов; повышение устойчивости к процессам апоптоза [4]. Важными преимуществами применения rИЛ-2 является хорошая растворимость в биологических жидкостях, высокая биодоступность, хорошая сочетаемость с препаратами, используемыми для лечения вирусных воспалительных заболеваний, что обеспечивает эффект синергизма [4].

Цель исследования: изучение эффективности применения препарата Ронколейкин® в терапии вирусных заболеваний, аногенитальной герпетической инфекции и аногенитальных (венерических) бородавок.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе областного кожно-венерологического диспансера г. Челябинска, медицинского центра «Ситимед» г. Челябинска. План исследования соответствовал принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), кроме того, было учтено разъясняющее примечание п. 29, принятого Генеральной ассамблеей ВМА (Сеул, 2008). Для проведения исследования были сформированы группы, стратифицированные между собой до назначения лечения по признакам, характеризующим заболевание: жалобы, клинические проявления, лабораторные показатели, вид этиологического агента. 65 женщин в возрасте от 23 до 37 лет с диагнозом «аногенитальная герпетическая инфекция» были включены с группу 1 и 62 женщины в возрасте от 23 до 37 лет с диагнозом «аногенитальные бородавки» были включены в группу 2. До начала лечения больными было дано информированное согласие в соответствии с приказом Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06. «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ». Критерии исключения: тяжелая соматическая патология, сахарный диабет, онкозаболевания, беременность, лактация, ВИЧ-инфекции, другие ИППП, несогласие пациенток на участие в исследовании. В соответствии с МКБ-10 и Клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (под ред. А. А. Кубановой [10]) пациенткам группы 1 был выставлен диагноз «герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта», пациенткам группы 2 — «аногенитальные (венерические) бородавки». Частота рецидивов герпетической инфекции составляла 4–5 раз в год, межрецидивный период не менее трех месяцев. В группе 1 были выделены две подгруппы: подгруппа 1А, состоящая из 20 женщин и подгруппа 1Б, состоящая из 25 женщин. Пациентки подгруппы 1А получали терапию препаратом Валацикловир по 500 мг два раза в день в течение пяти дней, пациентки подгруппы 1Б получали Валацикловир по 500 мг два раза в день в течение пяти дней и Ронколейкин® подкожно один раз в сутки по 0,5 мг с интервалом три дня, на курс — три введения. В группе 2 выделены две подгруппы: 2А и 2Б. 20 пациенток подгруппы А получили лечение методом криодеструкции жидким азотом, 25 пациенток подгруппы 2Б получили двухэтапное лечение. На первом этапе использовали метод криодеструкции жидким азотом, вторым этапом проводили противорецидивный курс Ронколейкином® подкожно один раз в сутки три дня по 0,5 мг с интервалом три дня. Контрольные клинико-лабораторные исследования у пациенток обеих групп были проведены после окончания лечения, через 6 и 12 месяцев. Лабораторное исследование включало общий анализ крови, выполненный общепринятыми в РФ методами на сертифицированном оборудовании, биохимические исследования крови — общий белок, аминотрансферазы, билирубин, концентрация ИЛ-2, определение которого проводилось с использованием диагностической тест-системы «Вектор-Бест» (Россия) методом ИФА (результат выражали в пг/мл). Контрольные тесты в периферической крови и данные печеночных проб у всех исследуемых женщин до начала лечения находились в пределах референсных значений нормы, что также служило одним из критериев включения в исследование. От всех пациенток, включенных в обследование было получено письменное информированное согласие в соответствии с основами законодательства РФ «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (приказ Минздрава РФ № 266 от 19.07.03; приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06.). Обнаружение ДНК возбудителей выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем производства «Вектор-Бест» (Россия). Концентрации ДНК ВПЧ выражались в lg (ВПЧ на 10^5 клеток). Результаты трактовались следующим образом: менее 3 lg (ВПЧ на 10^5 клеток) — малозначимая, 3–5 lg (ВПЧ на 10^5 клеток) — значимая и более 5 lg (ВПЧ на 10^5 клеток) — повышенная вирусная нагрузка. Результаты лечения оценивали по изменению длительности и тяжести рецидива генитального герпеса, вирусной нагрузке. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью математического пакета Statistica 6.0. Стандартная обработка выборок включала расчет средних арифмети-

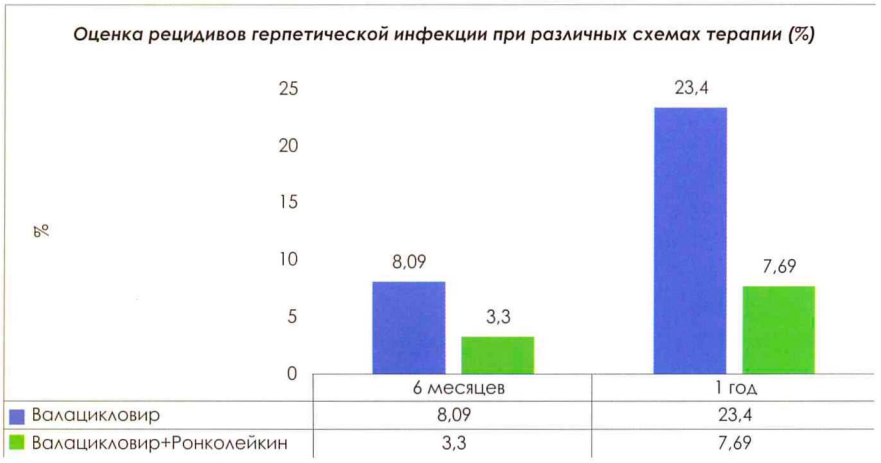


Рисунок 1. Оценка рецидивов герпетической инфекции при различных схемах терапии (%).



Рисунок 2. Этиологическая эффективность комплексной терапии генитального герпеса с применением препарата Ронколейкин®.

ческих величин и ошибок средних. Достоверность различий средних значений между выборками определяли с применением непараметрического критерия Манна-Уитни, сравнение по долям с помощью Z-критерия. Статистически значимые отличия считали при $p < 0,05$, при $p \geq 0,05$ различия считали статистически незначимыми

Результаты и обсуждение

Пациентки группы 1 с герпетической инфекцией половых органов и мочеполового тракта до начала лечения предъявляли жалобы на зуд в 65,9%, жжение в области аногенитальной области различной интенсивности в 98,5% случаев. Пациентки группы 1 обратились за медицинской помощью во время очередного рецидива, из анамнеза удалось установить, что средняя продолжительность болезни составляла 3,9 ± 0,47 года. В течение шести месяцев в группе пациенток, получавших монотерапию препаратом Валацикловир, рецидив герпетической инфекции отмечен у 8,09% женщин, при этом интенсивность клинических проявлений была значительно менее выраженной, чем до лечения; содержание ИЛ-2 оставалось достоверно сниженным и не изменилось в процессе лечения. В группе пациенток, получавших комплексную терапию с применением препарата Ронколейкин®, рецидив был отмечен только уодной пациентки (3,3%), содержание ИЛ-2 повысилось до референсных показателей здоровых женщин. Необходимо отметить, что препарат Ронколейкин® хорошо переносился больными, аллергических реакций не отмечено. Ни в одном случае применения Ронколейкина® в процессе исследования не отмечено осложнений, побочных реакций или нежелательных эффектов.

За период с 7-й по 12-й месяцы наблюдения рецидивы выявлены у 23,4% пациенток из группы получавших монотерапию препаратом Валацикловир; длительность рецидива составила в среднем 10,0 ± 1,14 дня. В группе женщин, получавших комплексную терапию с применением препарата Ронколейкин®, за этот же период наблюдения выявлена нормализация содержания ИЛ-2; эпизоды рецидива генитального герпеса выявлены у 7,69% обследуемых, длительность рецидива составила 5,3 ± 1,42 дня ($p < 0,05$) (рис. 1).

Оценка этиологической эффективности проведенной терапии через шесть месяцев и через один год показала отсутствие ДНК ВПГ через шесть месяцев в группе пациентов, получавших Валацикловир у 9,09% женщин и в группе получавших комплексную терапию с применением препарата Ронколейкин® у 5,69% женщин. Частота выявления ВПГ через один год в группе пациенток, получавших только Валацикловир, и в группе Валацикловир и Ронколейкин® составила 12,66 и 6,89% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

У 42 больных группы 2 при определении типа ВПЧ были получены следующие результаты: 40% — ВПЧ-10, 7% — ВПЧ-15,4% — ВПЧ-7, 4% — ВПЧ-8, у 46% выявлены ВПЧ 2-го, 7-го, 5-го, 31-го, 33-го типов, снижение ИЛ-2 в сыворотке крови. Полученные результаты не противоречат имевшимся ранее данным о том, что достоверно чаще ВПЧ-5, ВПЧ-6 и ВПЧ-11 обусловливают развитие остроконечных кондилом, папиллом и плоских бородавок [9, 13]. Клинически чаще регистрировали формы ПВИ — остроконечные кондиломы, папилломы и плоские бородавки, которые располагались на слизистой оболочке малых половых губ в 45,98% случаев у пациенток подгруппы 2А, в 40,87% у пациенток подгруппы 2Б, на внутренней поверхности больших половых губ в 12,11% у пациенток подгруппы 2А, в 10,99% у пациенток подгруппы 2Б, в аногенитальной области в 25,01% у пациенток подгруппы 2А, в 22,15% случаев у пациенток подгруппы 2Б ($p < 0,05$).

Криодеструкции подвергались аногенитальные бородавки в области наружных мочеполовых органов: вульвы, влагалища, наружного отверстия уретры. Время лечебного

Рекомбинантный
ИНТЕРЛЕЙКИН-2
ЧЕЛОВЕКА

РОНКОЛЕЙКИН®

В клинической практике в России и странах СНГ с 1995 года

АКТИВАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ:

- ✓ ИНФЕКЦИОННЫХ
- ✓ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
- ✓ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Применяется у взрослых и детей с первого дня жизни



BIO TECH
www.biotech.spb.ru
☎(812)603-27-97

На правах рекламы. Регистрационное удостоверение № ЛС-001810 от 27.07.2011 года

воздействия составило три минуты, распространение зоны промораживания за пределы видимого патологического очага составляло 5 мм. В течение 10–24 часов на месте криовоздействия, являющегося первым этапом лечения, у всех пациенток группы 2 развивались отек и гиперемия с последующим образованием пузырей и эрозий. Пузыри и эрозии обрабатывались раствором фукорцина, для профилактики вторичного инфицирования зона воздействия промывалась раствором хлоргексидина биглюконата в течение двух недель. Локальная криодеструкция очагов проявления ПВИ позволяет воздействовать только на участок эпителия, где произошла клиническая манифестация инфекции. При этом в окружающих тканях остаются резервуары ВПЧ в латентном состоянии или других возбудителей, которые могут являться основой для дальнейшего рецидива и персистенции инфекции. Анализ результатов, полученных в подгруппах 2А и 2Б, доказал, что терапия с применением рекомбинантного ИЛ-2 снижает частоту рецидивов, стабилизирует содержание ИЛ-2 в сыворотке крови, повышает эффективность терапии. Полное отторжение новообразований и эпителизация наблюдались в подгруппе 2А на 10-й день, в подгруппе 2Б на 14-й день; рецидивы в первые три месяца после криодеструкции наблюдались у 2,3% женщин подгруппы 2А и у 8,2% больных подгруппы 2Б. Рецидивов заболевания к шестому месяцу наблюдений в подгруппе 2Б не выявлено, в подгруппе 2А они составили 5,8%. С 7-го по 12-й месяцы наблюдений рецидивы отмечались у пациенток подгруппы 2А в 9,8% случаев, у пациенток подгруппы 2Б рецидивов не выявлено. Таким образом, сочетанная терапия с использованием криодеструкциии и подкожным введением препарата Ронколейкин® достоверно снижала частоту рецидивирования заболевания в первые три месяца после криодеструкции.

Заключение

Клиническая картина вирусной патологии урогенитального тракта на момент завершения комплекса терапевтических мероприятий с использованием препарата Ронколейкин® сопровождается улучшением клинической симптоматики и нормализацией содержания ИЛ-2 в сыворотке крови, причем положительный эффект противовирусной терапии у женщин закономерно ассоциирован с повышением по ходу лечения уровня IL-2. Результаты проведенного исследования позволили установить, что в комплексной терапии урогенитальной вирусной инфекции, вызванной герпесвирусами и папиломавирусами, рекомбинантный ИЛ-2 продемонстрировал высокую клиническую эффективность: снижение тяжести клинических проявлений, уменьшение рецидивов и удлинение межрецидивного периода. По нашему мнению, высокая клиническая эффективность терапии с применением рекомбинантного ИЛ-2 повышает сбалансированность клеточного звена иммунной системы и продукции ИЛ-2 клетками. Это выражается в синхронизации изменений в содержании субпопуляций $CD4^+$- и $CD8^+$-лимфоцитов, обратная корреляция между которыми возрастает [15], что приводит к повышению клинического эффекта лечения. Достоверно значимых побочных явлений, отмечаемых пациентками, и изменений показателей общего анализа крови и биохимических показателей у женщин, получавших и не получавших препарат Ронколейкин®, выявлено не было, что может свидетельствовать в пользу хорошей переносимости комплексной терапии с применением данного препарата.

Список литературы

1. Арестова И. М. Современные возможности сочетанной химиотерапии и иммунокоррекции урогенитального герпеса в гинекологии и акушерстве // Медицинские новости.— 2013.— № 9.— С. 21–27.
2. . Ван Крог Д. Европейское руководство по аногенитальным бородавкам // ИППП.— 2002.— № 3.— С. 29–37.
3. Гизингер О. А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы и факторы мукозального иммунитета / О. А. Гизингер // Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Челябинская государственная медицинская академия.— Челябинск.— 2010.
4. Гизингер О. А. Комплексное иммунорегуляторное воздействие ультразвуковой кавитации и рекомбинантного IL-2 (rIL-2) на факторы антимикробной резистентности урогенитального тракта при кандидозно-микоплазменной инфекции / О. А. Гизингер, И. В. Семенова, О. И. Летяева, О. Р. Зиганшин, М. В. Униговская, О. А. Романенко, К. В. Никушкина, И. Ю. Орнер, Ю. А. Семенов // Российский иммунологический журнал.— 2012.— Т. 6(14), № 3.— С. 62–63.
5. Гизингер О. А. Система провоспалительных цитокингов у женщин с урогенитальным трихомониазом/ О. А. Гизингер, И. И. Долгушин//Медицинская иммунология.—2005.— Т. 7.—№ 5–6.— С. 601–604.
6. Долгушин И. И. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы цервикального секрета у женщин с микоплазменной инфекцией / И. И. Долгушин, О. А. Гизингер // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.— 2008.— № 4.— С. 29–31.
7. Дмитриев Г. А. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга, 2006. 76 с.
8. Ермоленко Д. К. Частота встречаемости вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска в ротовой полости у женщин, практикующих коммерческий орально-генитальный секс // III Межрегиональная научно-практ. конф. «Доброкачественные новообразования и инфекции в урологии и гинекологии». СПб., 2008. С. 20–21.
9. Исаков В. А. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. / Глава в кн: «Инфекции, передаваемые половым путем» / Под ред. В. А. Аковбяна, В. И. Прохоренкова, Е. В. Соколовского. Учебное пособие для системы послевузовского профобразования врачей. М.: Медиа Сфера, 2007. С. 448–513.
10. Касихина Е. И. Рецидивирующие бородавки и латентная генитальная папилломавирусная инфекция у женщин: факторы риска, клиника и лечение / Е. Н. Касихина // Клиническая дерматология и венерология.— 2011.— № 1.— С. 49–54.
11. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2013) по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями» под ред. А. А. Кубановой.— М.— 2013.— 45 с.
12. Рахматулина М. Р., Современные возможности терапии вирусных инфекий, передающихся половым путем / М. Р. Рахматулина // Акушерство и гинекология.— 2015.— № 7.— С. 1–6.
13. Рахматулина М. Р. Новые возможности комплексной терапии аногенитальной папиллома-вирусной инфекции // Вестник дерматологии и венерологии.— 2011.— Т. 23.— № 2.— С. 79–84.
14. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С. И. Роговская // «ГЭОТАР-Медиа».— Москва, 2008.— 188 с.
15. Семенов Д. М., Занько С. Н., Дмитраченко Т. И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие. СПб.: Диалект, 2008. 83 с.
16. Симбирцев А. С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология.— 1998.— Т. 6.— С. 3–8.