

П.П. Рыжко, д.м.н., профессор
Харьковская медицинская академия
последипломного образования,
главный врач,

Л.В. Рощенюк, к.м.н., зав. стационарным отделением
Харьковский областной клинический
кожновенерологический диспансер № 1

Лечение герпесвирусной инфекции с применением препарата Протефлазид в дерматовенерологической практике

Герпесвирусная инфекция является одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено ее повсеместным распространением, широким спектром клинических проявлений, развитием тяжелых осложнений. Герпесвирусную инфекцию чаще всего вызывают вирусы простого герпеса (ВПГ) – ВПГ-1 и ВПГ-2, антитела к которым выявляются у 90–99% взрослого населения планеты. Инфицирование ВПГ-1 обычно происходит в первые 3 года жизни ребенка, а ВПГ-2 – в период полового созревания.

По данным ВОЗ, заболевания, обусловленные ВПГ, по частоте смертельных исходов вследствие вирусных инфекций занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%), а герпетические энцефалиты составляют 20% всех вирусных инфекций центральной нервной системы. Литературные данные свидетельствуют о том, что около 80% населения инфицированы ВПГ-1, а 10% женщин и 15% мужчин – ВПГ-2. Офтальмологи регистрируют герпетические кератиты и иридоциклиты в 60% случаев поражения роговицы [1, 2].

Для герпесвирусной инфекции характерны горизонтальный (от больного) и вертикальный (от матери к плоду) пути передачи. Первый осуществляется воздушно-капельным, половым и парентеральным путями, второй – вследствие внутриутробного трансплацентарного инфицирования плода. Внутриутробная герпетическая инфекция может быть причиной перинатальной летальности, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов или ранней инвалидизации детей (глухота, слепота, эпилепсия, микроцефалия, пороки сердца, гепатоспленомегалия и пр.) [2–5].

В настоящее время семейство *Herpesviridae* насчитывает более 100 представителей, из которых наибольшую патогенность для человека представляют ВПГ-1 и ВПГ-2, вирус ветряной оспы или вирус варицелла

зостер (ВВЗ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), ВГЧ-7, ВГЧ-8.

Многочисленные исследования клинической вирусологии указывают на основную роль иммунной системы макроорганизма в активности герпесвирусной инфекции. Персистенция герпесвируса в организме человека связана с его способностью к иммунной мимикрии. Длительная персистенция вируса приводит к вторичному иммунодефициту, который обуславливает активацию возбудителя и частые рецидивы заболевания [3, 4].

Проблема терапии герпесвирусных инфекций остается в центре внимания врачей разных специальностей, что обусловлено увеличением количества больных с данными нозологическими формами, тяжестью их течения, высокой вероятностью перехода в хронический процесс с развитием осложнений и инвалидизацией пациентов.

В настоящее время существует два типа лечения. Первый вариант проводится в период обострения, то есть когда есть явные клинические признаки заболевания (противовирусные препараты, обезболивающие средства, местное применение мазей с ацикловиром). Второй вариант лечения проводится с целью предотвращения рецидивов. Назначаются препараты, которые улучшают работу иммунной системы (иммуномодуляторы, специфические и неспецифические иммуноглобулины).

- Противовирусные химиопрепараты: ацикловир, валацикловир.
- Антигерпетические иммуноглобулины 1 и 2 типов.
- Интерфероны.
- Иммуномодуляторы.
- Местное лечение.

При лечении генитального герпеса мази применяются редко, поскольку они малоэффективны. Наибо-

лее перспективно комбинированное применение лекарственных средств с различным механизмом действия, укрепление иммунной системы.

В настоящее время с успехом применяется отечественный противовирусный препарат Протефлазид.

Препарат Протефлазид относится к фармакотерапевтической группе: противовирусные средства прямого действия, код АТС J05A X.

Протефлазид – это препарат с прямым противовирусным действием, полученный из диких злаковых растений: щучки дернистой (*Deschampsia caespitosa* (L.) и вейника наземного (*Calamagrostis epigeios* (L.)).

Флавоноиды, входящие в состав препарата Протефлазид, обладают способностью подавлять репликацию ДНК и РНК вирусов как *in vitro*, так и *in vivo*. При проведении доклинических и клинических исследований выявлена ингибирующая активность препарата относительно ВПГ-1 и ВПГ-2, ВЭБ, ВВЗ и ЦМВ.

Механизм противовирусного действия препарата заключается в ингибировании вирусоспецифических ферментов ДНК-полимеразы, тимидинкиназы и обратной транскриптазы [2, 6].

В ходе исследований установлено, что препарат способствует повышению синтеза эндогенного α - и γ -интерферонов до физиологически активного уровня, что повышает неспецифическую резистентность организма к вирусной инфекции [6].

Клиническими исследованиями также установлено, что при долгосрочном каждодневном применении препарата не развивается рефрактерность иммунной системы: не наблюдается угнетения активности α - и γ -интерферонов, благодаря чему нормализуется иммунный статус человека [3]. Это дает возможность применять препарат на протяжении длительного времени для лечения рецидивирующих хронических инфекций.

Препарат обладает антиоксидантной активностью, так как препятствует накоплению продуктов перекисного окисления липидов, ингибирует течение свободнорадикальных процессов, тем самым усиливая антиоксидантный статус клеток, что уменьшает интоксикацию, способствуя восстановлению организма после перенесенной инфекции [6].

Препарат является модулятором апоптоза, усиливая действие апоптозіндуцирующих веществ, что способствует более быстрой элиминации пораженных вирусом клеток и профилактике возникновения хронических заболеваний на фоне латентных вирусных инфекций [2, 6].

Протефлазид соответствует требованиям токсикологической безопасности при назначении беременным и кормящим женщинам [2]. При проведении доклинических исследований тератогенного, мутагенного, канцерогенного и эмбриотоксического действия не выявлено [8].

Цель настоящего исследования: провести оценку эффективности препарата Протефлазид в комплексном лечении герпесвирусных поражений.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 110 пациентов с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом: 50 женщин и 60 мужчин. Возраст пациентов – от 20 до 55 лет. Длительность заболевания – от 3 до 7 лет.

Диагноз устанавливали на основании комплекса общепринятых клинических, эпидемиологических данных, подтвержденных вирусологическими и иммуносерологическими методами с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Таблица 1. Этиологическая структура поражений (n=110)

Возбудители инфекции	Абс.	%
ВПГ-2	15	13,6
ВПГ-1 и ВПГ-2	24	21,8
Микст-инфекция (ВПГ-1/2 и хламидии)	27	24,5
Микст-инфекция (ВПГ-1/2, хламидии, уреаплазма)	23	20,9
Микст-инфекция (ВПГ-1/2 и уреаплазма)	21	19,1

Как видно из табл. 1, у 64,5% пациентов обнаруживалась смешанная бактериально-вирусная инфекция. Хроническое течение герпесвирусной инфекции приводит к дальнейшему нарушению функций иммунной системы, развитию вторичного иммунодефицита и, как следствие, присоединению вторичной инфекции. Согласно данным литературы, микст-инфекция характеризуется более длительным течением, чаще рецидивирует и сопровождается осложнениями – нарушением репродуктивной функции [2, 7]. Частота развития рецидивов у пациентов на момент включения в исследование приведена в табл. 2.

Таблица 2. Частота развития рецидивов у пациентов на момент включения в исследование (n=110)

Количество рецидивов	Абс.	%
1–2 раза в год	23	20,9
3–5 раз в год	28	25,5
Более 5 раз в год	59	53,6

Препарат применяли внутрь в виде капель, наружно в виде растворов для аппликаций, компрессов и/или вагинальных тампонов.

Протокол лечения

Схема назначения Протефлазида [2]:

- по 7 капель 2 раза в день в течение 3 дней;
- по 10 капель 2 раза в день в течение 3 дней;
- по 12–15 капель 2 раза в день в течение 3 мес без перерыва.

При лечении ВПГ-инфекций кожных покровов и слизистых оболочек раствор препарата наносили на поврежденный участок до 3–5 раз в день. Для приготовления раствора 1,5 мл (36–38 капель) препарата разводили в 10 мл физиологического раствора хлорида натрия.

При первичном и рецидивирующем генитальном герпесе у женщин применяли вагинальные тампоны с раствором Протефлазида. Для приготовления раствора 3,0 мл (72–75 капель) препарата разводили в 20 мл физиологического раствора хлорида натрия. Время экспозиции вагинальных тампонов – 30–40 мин, процедуру проводили 2 раза в день. При

возникновении ощущения жжения во влагалище увеличивали количество растворителя.

Наружное применение проводили до исчезновения признаков поражения кожных покровов или слизистых оболочек, но не менее 10 дней.

Сопутствующая терапия

Базисная и этиотропная терапия определялась этиологией, выраженностью клинических проявлений и тяжестью заболевания.

Критерии оценки эффективности лечения:

- уменьшение продолжительности заболевания;
- сокращение числа рецидивов;
- уменьшение выраженности кожного зуда, а также болевого синдрома;
- снижение симптомов общей интоксикации;
- уменьшение интенсивности высыпаний и зоны их распространения;
- положительная динамика лабораторных показателей.

Оценка безопасности проводилась путем наблюдения в динамике за основными клиническими проявлениями и лабораторными показателями.

Длительность наблюдения составила 1 год.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ наблюдений за больными с ВПГ-инфекцией в процессе проводимого комплексного лечения позволил констатировать хорошую переносимость Протефлазида, отсутствие токсико-аллергических реакций и других побочных эффектов, отсутствие необходимости в коррекции схемы лечения или отмене применяемых препаратов, связанной с побочным действием или непереносимостью.

У пациентов, которым этиотропное лечение было назначено в продромальный период, купирования рецидива заболевания удалось достичь в эритематозной стадии, без появления везикул и других клинических проявлений ВПГ-инфекции. У всех других больных период разрешения клинических проявлений сократился в 2 раза.

У пациентов, получавших Протефлазид в качестве монотерапии, длительность течения рецидивов заболевания сократилась в среднем с $7,7 \pm 0,1$ до $4,8 \pm 0,08$ суток, у 85 (77,3%) пациентов отмечалось уменьшение тяжести течения заболевания, а также частоты рецидивов. Наблюдение за больными с ВПГ-инфекцией в течение года после лечения позволило констатиро-

вать уменьшение частоты рецидивов почти в 2 раза по сравнению с предыдущими периодами (табл. 3).

Среди пациентов, получавших этиотропное лечение Протефлазидом, отмечено значительное снижение выраженности клинических проявлений заболевания, уменьшение площади пораженного участка (см. табл. 3). Результаты, полученные в нашем исследовании, можно сопоставить с таковыми других исследований по изучению лечения герпесвирусных инфекций химиотерапевтическими препаратами. По данным Aoki, et al., герпетические высыпания исчезали через 4,3 суток на фоне лечения фамцикловиrom [10]. Abudalu, et al. в ходе своих исследований установили, что герпетические высыпания на фоне приема валацикловира исчезали на протяжении 4,08 суток [9].

Показатели общего анализа крови и мочи в динамике наблюдения за больными до и после лечения свидетельствовали о том, что назначаемый препарат Протефлазид не оказывал отрицательного воздействия на органы кроветворения и функцию почек. В ходе исследования также не было выявлено негативного влияния проводимого лечения на гепатобилиарную систему, что подтверждалось результатами биохимического анализа крови, которые находились в пределах нормативных показателей.

После проведения курса комплексной противовоспалительной терапии с использованием Протефлазида возбудители воспалительного процесса не обнаруживались у 84,0% обследованных, у 16,0% пациентов еще выявлялись некоторые микробные агенты: хламидии, микоплазмы и уреаплазмы в ассоциации с грибами.

Частота возникновения рецидивов заболевания при проведении терапии Протефлазидом составила лишь 5% ($p < 0,05$).

Вывод

Таким образом, применение препарата Протефлазид у пациентов с генитальным герпесом повышало эффективность терапии и сокращало ее сроки. Препарат уменьшает продолжительность обострения заболевания до $4,8 \pm 0,08$ суток. Также доказано, что он в 2 раза снижает риск развития рецидива. Протефлазид имеет высокий уровень безопасности: на фоне использования препарата не было зарегистрировано гематологической, нефротической, гастроэнтерологической токсичности.

Таблица 3. Результаты лечения

Критерии	Среднее количество дней		Достоверность
	До лечения Протефлазидом (данные предыдущих лет наблюдения)	После лечения Протефлазидом	
Продолжительность заболевания во время обострения (дни)	$7,7 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,08$	$p < 0,05$
Число рецидивов в течение 3 мес	$3,65 \pm 0,4$	$0,87 \pm 0,07$	$p < 0,05$
Число рецидивов в течение 6 мес	$5,81 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,1$	$p < 0,05$
Число рецидивов в течение 12 мес	$6,3 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,5$	$p < 0,05$
Зуд кожи и болевой синдром	$2,7 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,04$	$p < 0,05$
Симптомы общей интоксикации	$5,8 \pm 0,08$	$2,5 \pm 0,06$	$p < 0,05$

Список литературы находится в редакции

®