

© СЕМЕНОВ В.М., АКУЛИЧ Н.Ф., 2002

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

СЕМЕНОВ В.М., АКУЛИЧ Н.Ф.

*Витебский государственный медицинский университет,
Кафедра инфекционных болезней*

Резюме. Целью настоящего исследования явилась разработка и клинко-иммунопатогенетическое обоснование рациональных схем лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции. Было обследовано 150 больных рецидивирующей герпетической инфекцией. Герпетическая инфекция диагностировалась на основании клинко-эпидемиологических данных, антитела к вирусам герпеса 1 и 2 типов выявлялись с использованием ИФА, клеточный ответ на антигены вируса герпеса исследован в РБТЛ. При поражении гениталий 1 типом вируса, а кожи и слизистой губ 2 типом заболевание чаще протекает в тяжелой форме. При лабиальном герпесе и диссеминированных формах серопозитивных по двум типам вируса наблюдаются тяжелые формы заболевания. Сниженный ответ лимфоцитов на антигены вируса герпеса с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек находится в обратной зависимости с повышенным риском рецидива заболевания. Введение Ронколейкина повышало клеточный ответ. Вакцинация с применением герпетической вакцины позволяет достигать стойкого эффекта в профилактике рецидивов герпетической инфекции у 60% больных. Чаще всего отсутствие стойкого эффекта наблюдается у больных, одновременно инфицированных 1 и 2 типами вируса простого герпеса. Разработанная схема лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции, включающая в себя 5 этапов, позволяет своевременно оценить эффективность, частоту и последовательность курсов вакцинации, что приводит к более рациональному применению данного иммунокорректирующего препарата.

Ключевые слова: *герпетическая инфекция, рецидивы, гуморальный иммунитет, клеточный ответ, герпетическая вакцина, схема лечения и профилактики.*

Abstract. The aim of the present study was the development and clinical –immunopathogenetic substantiation of rational schemes of treatment and prevention of recurrent herpetic infection. We have examined 150 patients with recurrent herpetic infection. Herpetic infection was diagnosed on the basis of clinical and epidemiological data. Antibodies to herpes viruses of 1 and 2 types were revealed using ELISA, and cell response to herpes virus antigens was studied through LBTR.

The disease usually has a severe course in case of genitals damage with type 1 virus, and skin and lips mucous membrane damage with type 2 virus. In case of labial herpes and disseminated seropositive forms caused by both types of virus severe forms of the disease are also observed. The decreased lymphocyte response to herpes virus antigens with the primary damage of the skin and mucosa is in the reverse relationship with the increased risk of relapse of the disease. The injection of the exogenous IL-2 led to the increase of the cellular response. Inoculation with herpetic vaccine allows us to reach the reliable clinical effect in prevention of herpetic infection relapses in 60% of patients. The most frequent absence of strong and reliable effect is seen in patients simultaneously infected with type 1 and 2 virus of herpes simplex. The developed scheme of treatment and prevention of relapsing herpetic infection includes 5 steps and enables us to duly assess the efficiency, frequency and sequence of inoculation courses. It will lead to a more rational use of immunocorrective preparation mentioned above.

Актуальность проблемы рецидивирующей герпетической инфекции обусловлена повсеместным распространением вируса простого герпеса (ВПГ), пожизненной персистенцией вируса в организме человека, возможностью бессимптомного течения за-

болевания [3, 4]. Заболеваемость генитальным герпесом в различных странах мира составляет 8-15%, лабиальным до 40% [8, 12]. В настоящее время изучению герпесвирусных инфекций уделяется много внимания, однако иммунопатогенез заболевания остается не совсем ясным [6]. Применяемые на сегодняшний день противовирусные препараты (ацикловир, фамцикло-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 73, Витебская областная инфекционная клиническая больница, кафедра инфекционных болезней - Семенов В.М.

вир, валацикловир и др.) эффективны не при всех формах рецидивирующей герпетической инфекции и имеют ряд недостатков (токсичность, достаточно высокая стоимость) [5]. К тому же лечение ВПГ-инфекции усложнилось появлением и распространением устойчивости вируса простого герпеса к ацикловиру [11, 13]. Альтернативным подходом в предупреждении рецидивов герпеса является применение герпетических вакцин и иммуномодуляторов [10]. Но эффективное применение их возможно только при исследовании иммунопатогенетических нарушений у больных рецидивирующим герпесом [9]. С учетом вышесказанного возникает необходимость в разработке рациональных схем лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции, включающих в себя применение герпетических вакцин и иммуностимулирующих или вирусподавляющих препаратов с учетом состояния системы иммунитета пациентов при различных клинических проявлениях заболевания.

Методы

Под нашим наблюдением находилось 150 больных рецидивирующей герпетической инфекцией в возрасте от 12 до 75 лет, из них 103 женщины и 47 мужчин. У 70 пациентов (46,7%) длительность заболевания не превышала 2 лет. У 52 человек (34,7%) заболевание регистрировалось от 3 до 10 лет и у 28 больных (18,6%) рецидивирующий герпес диагностирован в течение 10 и более лет.

Генитальный герпес был диагностирован у 93 пациентов. У мужчин, находившихся под нашим наблюдением, процесс локализовался чаще всего в области препуциального мешка, реже на головке полового члена. У женщин на больших и малых половых губах, в перианальной области в виде 1-2-х очагов высыпаний. Все больные предъявляли жалобы на выраженный зуд, жжение и боли в местах высыпаний, особенно в начале рецидива. В редких случаях (у 9 человек) во время рецидива генитального герпеса наблюдались явления пахового лимфаденита.

У 22 пациентов процесс локализовался на лице. У 35 пациентов диагностированы диссеминированные формы заболевания.

Большинство наблюдаемых нами пациентов (78 человек) отмечали частые рецидивы герпетической инфекции, которые наблюдались от 7 до 26 раз в год, из них четверо имели непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Среднее число рецидивов (от 4 до 6 раз в год) наблюдалось у 39 больных. 33 пациента имели легкое течение заболевания (менее 4 рецидивов в течение года).

Для определения антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типа мы использовали иммуноферментный анализ («Герпес-скрин», «Биосервис», Россия). Клеточный иммунный ответ на антигены вирусов герпеса 1 и 2 типов был изучен в реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ).

15 больным вводился ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2, С.-Петербург) в дозе 500 тыс. подкожно, в количестве 3-х инъекции с интервалом в 2 дня.

Для купирования рецидивов герпетической инфекции использовали противовирусные препараты для местного применения (виролекс, алпизарин, гевизош). С целью профилактики рецидивов герпетической инфекции проводилась герпетическая вакцинация. Вакцину (содержащую инактивированный антиген вируса простого герпеса 1 и 2-го типа, производство - С.-Петербург) вводили внутрикожно в область внутренней поверхности предплечья в количестве 0,2 мл один раз в четыре дня. Курс лечения составлял 5 инъекций.

В качестве критериев эффективности вакцинации мы использовали следующие показатели: уменьшение частоты и длительности рецидивов герпетической инфекции, удлинение ремиссий, сокращение количества высыпаний, исчезновение или уменьшение субъективных ощущений, таких, как зуд, жжение, болезненность, ощущение дискомфорта. Важным ранним критерием эффективности вакцинации у больных рецидивирующей герпетической инфекцией являлась оценка напряженности клеточного иммунного ответа к антигенам вируса герпеса.

Результаты и обсуждение

В результате длительного клинического наблюдения за больными рецидивирующим герпесом (4-10 лет) нами предложена следующая классификация рецидивирующей герпетической инфекции кожи и слизистых (табл.) [7].

В результате обследования пациентов с различными формами заболевания мы получили следующие данные [1]. Антитела к вирусу герпеса 1 типа обнаружены у 98,7% больных, антитела ко 2 типу вируса - у 69,3% и у 1,3% пациентов не было выявлено антител к вирусу простого герпеса. С увеличением длительности заболевания частота выявления антител к двум типам вируса герпеса достоверно ($p < 0,001$) возрастала (от $63,16 \pm 6,39\%$ при давности заболевания до 3 лет до $84,37 \pm 6,42\%$ при длительности заболевания более 10 лет). При лабиальных и генитальных формах рециди-

вирующего герпеса достоверно чаще ($p < 0,001$) выявлялись антитела одновременно к двум типам вируса простого герпеса ($75 \pm 9,68$ и $70,73 \pm 5,02\%$ соответственно). При смешанной форме чаще выявлялись антитела только к 1 типу вируса ($58,33 \pm 10,06\%$). С увеличением возраста больных достоверно ($p < 0,001$) возрастала частота выявления антител ко 2-му типу вируса герпеса (от $40 \pm 24,29\%$ у пациентов младше 20 лет, до $83,33 \pm 16,67\%$ у пациентов старше 50 лет).

Достоверных различий ($p > 0,05$) в тяжести течения рецидивирующей герпетической инфекцией гениталий, обусловленной вирусом герпеса 1 типа и одновременно вирусами герпеса 1 и 2 типа, не установлено (частота тяжелых форм $47,83 \pm 10,42$ и $55,17 \pm 6,53\%$ соответственно). У больных с локализацией процесса на лице, рецидивирующие формы наблюдались чаще при инфицировании двумя типами вируса

Таблица

Классификация рецидивирующей герпетической инфекции кожи и слизистых

№ п/п	Заболевание	Форма
1.	Herpes labialis и Herpes nasalis	Типичная Отечная
2.	Herpes genitalis у женщин	Герпетический вульвовагинит Герпетический цервицит Герпетический эндометрит Герпетический сальпингит Герпетический уретрит Герпетический цистит Герпес менструальный
3.	Herpes genitalis у мужчин	Герпетический баланит Герпетический баланопостит Герпетический уретрит Герпетический цистит
4.	Герпетическая инфекция кожных покровов	Герпетическая экзема (болезнь Капоши) Абортивная (папулезная, эритематозная и пруригинозно-невротическая) Зостериформная Диссеминированная Мигрирующая Геморрагическая Геморрагическо-некротическая Элифантиазоподобная Эрозивно-язвенная
5.	Герпетический стоматит	

(86,67±8,78%), чем при инфицировании только 1 типом вируса (20±17,89%). Сопоставляя результаты обследования больных рецидивирующим лабиальным и генитальным герпесом, можно предположить, что в случаях нетрадиционного развития заболевания (при генитальном герпесе вместо 2 типа - 1 тип вируса простого герпеса, при лабиальном герпесе вместо 1 типа - 2 тип вируса простого герпеса) тяжесть заболевания обусловлена нехарактерной для определенного типа вируса простого герпеса зоной поражения. У больных смешанной формой рецидивирующего герпеса тяжелые случаи были обусловлены инфицированием двумя типами вируса простого герпеса в 88,89% случаев. При инфицировании только 1 типом вируса в 85,71% встречались легкие формы заболевания.

Сенсибилизация лимфоцитов к антигенам вируса герпеса была выявлена у небольшого количества пациентов [2] (3,17±1,56%). У больных, имеющих отрицательный ответ на антигены вируса герпеса, чаще наблюдались рецидивы заболевания. Установлена обратная корреляционная связь повышения пролиферативного ответа на антигены ВПГ с уменьшением частоты рецидивов заболевания. Анализ результатов РБТЛ на антигены вируса герпеса у больных с различной локализацией процесса не выявил существенных различий. При добавлении в клеточные культуры, стимулированные герпетическим антигеном, рекомбинантного интерлейкина-2 процент положительных значений РБТЛ у больных рецидивирующим герпесом возрастал до 45,95±5,79%, что указывало на нарушение регуляторной функции интерлейкина-2 у этой категории больных. Логично было бы ожидать, что введение экзогенного интерлейкина-2 позволит повысить эффективность лечения. Результаты РБТЛ у пациентов, получавших ронколейкин, были следующими. Средний процент бластных клеток при спонтанной бласттрансформации возрастал с 1,075±0,034% до 1,567±0,102%, при стимулированной с 2,175±,234% до 3,967±0,986%. Число положительных значений РБТЛ до введения ронколейкина составило 6,7%, а после – 86,7%. Полученные результаты указывают на

возможность включения данного препарата в схемы лечения рецидивирующего герпеса.

Стойкий положительный эффект после проведенной вакцинации за время наблюдения отмечен у 60% всех вакцинированных больных. В группах больных с различной давностью заболевания не отмечали рецидивов от 50 до 70% пациентов. Случаи, когда не удалось достичь стойкой ремиссии, но отмечалось снижение частоты рецидивов, выраженность местных проявлений и их длительность в группах с различной давностью заболевания, составили от 27,91 до 50%. Отсутствие положительного эффекта от вакцинации наблюдалось только в 1,3% случаев. Эффективность вакцинации практически не отличалась у пациентов с различной локализацией процесса. Как и следовало ожидать, лечение было более успешным у больных с легким и среднетяжелым течением, чем при частых и хронически рецидивирующих формах.

У больных, имеющих антитела только к одному типу вируса, стойкий эффект от проведенной вакцинации наблюдался у 89,18% пациентов, а при выявлении антител одновременно к двум типам вируса только у 50,57%. При этом среди лиц с отсутствием стойкого эффекта от проведенной герпетической вакцинации 91,49% составили лица, имеющие антитела к двум типам вируса независимо от локализации процесса.

До вакцинации у 96,83±1,56% больных результаты РБТЛ были отрицательными. После первого курса вакцинации количество отрицательных ответов снижалось до 82,54±3,38%. После второго курса – до 58,73±4,38%. После третьего - до 46,03±4,44%. До вакцинации при добавлении в опытные культуры рекомбинантного интерлейкина-2 число отрицательных ответов составило 54,05±5,79%. После первого курса вакцинации количество положительных ответов увеличилось до 63,51±5,59%, после второго до 81,08±4,55%, после третьего положительные ответы отмечались у 98,65±1,34% больных.

На основании проведенных нами исследований была разработана схема лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции (рис.) [1]. Согласно разработанной схеме первый этап - купирование реци-

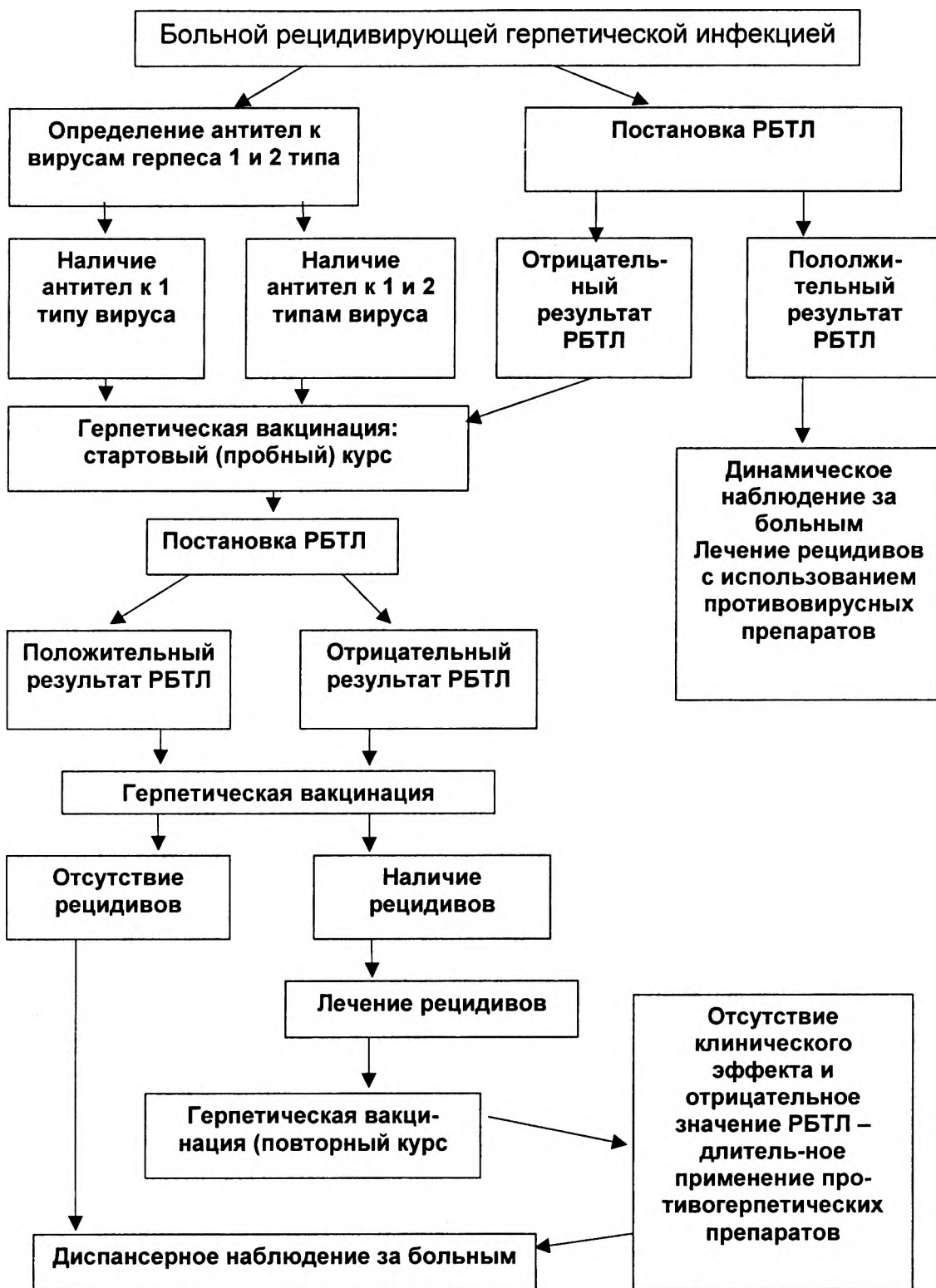


Рис. Комплексная схема лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции с поражением кожи и слизистых оболочек

дива с использованием противовирусных препаратов для местного применения. Одновременно проводится обследование пациента (определение антител к вирусу герпеса 1 и 2 типов, РБТЛ). Пациентам, у которых выявлялся положительный ответ РБТЛ после до-

бавления в клеточные культуры интерлейкина-2, желателно до начала лечения введение 2-3 инъекций Ронколейкина. Второй этап – стартовый курс вакцинации, после которого производится РБТЛ. При получении положительного результата РБТЛ назначается по-

вторный курс вакцинотерапии. У этой группы больных мы можем ожидать хорошего результата от проводимой вакцинации. Третий этап – вакцинотерапия. Начинается через 8-10 дней после первого курса вакцинации. У лиц, у которых после данного этапа появились положительные значения РБТЛ, как правило, наблюдается клиническое выздоровление, и в дальнейшем в проведении вакцинации они не нуждаются.

Четвертый этап – вакцинотерапия. Проводится через 3-4 месяца. Пятый этап – диспансерное наблюдение. Проводится в течение 3-х лет при эффективном лечении. В течение каждого года наблюдения проводится одного курса вакцинотерапии.

В случае отрицательных значений РБТЛ, в том числе и при добавлении интерлейкина-2, отсутствии клинического эффекта после 2 курсов вакцинотерапии дальнейшее введение вакцины нецелесообразно. В таких случаях больным можно рекомендовать другие виды терапии (длительное применение ацикловира, индукторов интерферона, методы физической активации крови и др.).

На основании выполненных исследований можно сделать следующее заключение. Тяжесть клинических проявлений рецидивирующей герпетической инфекции зависит от инфицированности типом вируса простого герпеса. Если поражение гениталий связано с 1 типом вируса, а кожи и слизистой губ – с 2 типом вируса простого герпеса, то заболевание чаще протекает в тяжелой форме. При диссеминированных формах заболевания, а также при лабиальном рецидивирующем герпесе наблюдается прямая корреляционная связь тяжести заболевания с инфицированием двумя типами вирусов простого герпеса. У больных рецидивирующей герпетической инфекцией серопозитивных по двум типам вируса недостаточность клеточного иммунного ответа в период рецидива связана со сниженной регуляторной функцией интерлейкина-2. В межрецидивный период более чем у 15% больных данной группы восстанавливается ответ Т-лимфоцитов на интерлейкин-2 и регистрируется сенсibilизация Т-лимфоцитов к вирусным антигенам.

Сниженный ответ лимфоцитов на антигены вируса герпеса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек находится в обратной зависимости с повышенным риском рецидива заболевания, причем данная тенденция не зависит от локализации процесса. После проведения вакцинотерапии сенсibilизация лимфоцитов к антигенам вируса герпеса выявлялась у 53,97% больных. Вакцинация с применением герпетической вакцины позволяет достигать стойкого эффекта в профилактике рецидивов герпетической инфекции у 60% больных. Чаще всего отсутствие стойкого эффекта наблюдается у больных, одновременно инфицированных 1 и 2 типами вируса простого герпеса. Разработанная схема лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции, включающая в себя 5 этапов, позволяет своевременно оценить эффективность, частоту и последовательность курсов вакцинации, что приводит к более рациональному применению данного иммунокорректирующего препарата. Введение 2-3 инъекций Ронколейкина повышает клеточный ответ и может быть включено в схемы лечения рецидивирующего герпеса у пациентов с нарушенной регуляторной функцией интерлейкина-2.

Литература

1. Акулич Н.Ф. Опыт и схемы клинического применения герпетической вакцины в профилактике рецидивирующей герпетической инфекции // Иммунопатол., аллергол., инфектол.– Минск, 1999.– № 1.– С. 131-135.
2. Акулич Н.Ф., Семенов В.М., Дмитраченко Т.И., Козин В.М., Шлеменков В.И. Напряженность клеточного ответа к антигенам вируса герпеса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией // Проблемы современной медицины и фармации: Тезисы докладов 53-й научной сессии института.– Витебск, 1998.– С.101.
3. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. // Герпес. Этиология, диагностика, лечение. – М., 1986.
4. Браславский В.Е., Тройкина К.Е., Кострова О.М. и соавт. Методы оценки содержания герпесспецифических антител в сыворотке человека // Иммунопатол., аллергол., инфектол.– Минск, 1999.– № 1.– С. 127-130.

5. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Черных М.Д. // Терапия герпетической инфекции. СПб: Гиппократ, 1993. – 40с.
6. Коломиец А.Г. Малевич Ю.К. Коломиец Н.Д. / Многоликий герпес: клинико-патогенетический полиморфизм герпетической инфекции. – Минск, 1988.
7. Семенов В.М, Козин В.М., Акулич Н.Ф. и соавт. Клиника, диагностика и лечение рецидивирующей герпетической инфекции // Методические рекомендации.– Витебский государственный медицинский университет. – 1999. – 39 с.
8. Хахалин Л.Н. Успехи и проблемы современной терапии герпесвирусных инфекций // Тер. архив. - 1997. - № 11. - С.81-86.
9. Barton S.E. Herpes management and prophylaxis // Dermatol.-Clin.. – 1998. - Vol. 16. -№ 4. – P. 799-803.
10. Bournsnel M.E., Entwisle C. et al. A genetically inactivated herpes simplex virus type 2 (HSV-2) vaccine provides effective protection against primary and recurrent HSV-2 disease // J.-Infect.-Dis. – 1997. - Vol. 175. - № 1. – P. 16-25.
11. Gaudreau A., Hill E., Balfour H.H., Phenotypic and genotypic characterization of acyclovir-resistant herpes simplex viruses from immunocompromised patients // J.-Infect.-Dis. - 1998. - Vol. 178. - № 2. – P. 297-303.
12. Lipsitch M., Bacon T. H., Leary J. J. et al. Effects of Antiviral Usage on Transmission Dynamics of Herpes Simplex Virus Type 1 and on Antiviral Resistance. –Antimicrob. Agents and Chemotherapy. -July 2000. –P. 194.
13. Reusser P. Herpesvirus resistance to antiviral drugs: a review of the mechanisms, clinical importance and therapeutic options // J.-Hosp.-Infect. - 1996. - Vol. 33. - № 4. – P. 235-248.

Поступила 25.01.2001г.

Принята в печать 12.06.2002г.

© ДМИТРАЧЕНКО Т.И., 2002

ПРОБЛЕМЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ШИГЕЛЛЕЗОВ И САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ

ДМИТРАЧЕНКО Т.И.

*Витебский государственный медицинский университет
Кафедра инфекционных болезней*

Резюме. Проведено определение чувствительности к антибиотикам 143 штаммов *S.flexneri* 2a, 154 штаммов *S. sonnei*, выделенных от больных, находившихся на лечении в Витебской городской инфекционной клинической больнице в 1999 году, 73 штамма *S. typhimurium*, 166 штаммов *S. enteritidis*, выделенных от больных, лечившихся в стационарах 4 различных областей Республики Беларусь. Обнаружена полирезистентность к антибиотикам среди штаммов *S. flexneri* 2a и *S.typhimurium*. К ампициллину оказались чувствительными лишь 10,6% штаммов *S.flexneri* 2a, триметоприм/сульфаметоксазолу – 21,7%, доксициклину – 16,6%, фуразолидону – 13,5%, хлорамфениколу – 5,7%. Среди штаммов *S.typhimurium* к ампициллину оказались чувствительными лишь 5,5 %, триметоприм/сульфаметоксазолу – 6,2%, доксициклину – 11,1%, цефотаксиму– 25%, цефепиму 40,4 хлорамфениколу – 4,0%, гентамицину 37,3. Исследуемые штаммы *Sh.sonnei* проявили резистентность лишь к триметоприм/сульфаметоксазолу

При анализе эффективности лечения шигеллеза установлено, что традиционные схемы с использованием фуразолидона, полимиксина, бисептола были неэффективны при тяжелых формах заболеваний и значительно удлинляли сроки лечения. Наибольший клинико-микробиологический эффект был достигнут при использовании ципрофлоксацина и цефалоспоринов. Обнаружен также лучший клинический эффект использования аминогликозидов III поколения по сравнению с цефалоспорином при лечении внутрибольничного сальмонеллеза.

Ключевые слова: шигеллез, сальмонеллез, чувствительность к антибиотикам.