

ЦИКЛОФЕРОН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Т. С. Бархатова, А. А. Шульдяков, И. Б. Гаврилова, Д. А. Сретенская¹

Проведен анализ эффективности включения линимента циклоферона в комплексное лечение герпетической инфекции у 40 пациентов с atopическим дерматитом. Циклоферон способствует более динамичному исчезновению общеинфекционного синдрома, уменьшает длительность высыпаний и локального воспаления, ускоряет эпителизацию эрозий в среднем в 1,2 – 1,4 раза ($p < 0,05$), снижает частоту рецидивов инфекции, а также снижает уровень провоспалительных цитокинов в крови.

Ключевые слова: герпес; atopический дерматит; циклоферон

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность рецидивирующей герпетической инфекции (ГИ) в развитых странах в последние годы обнаруживает четкую тенденцию к росту, а наиболее частыми клиническими вариантами вторичной формы заболевания, обусловленного вирусом герпеса 1-го типа (HSV-1), являются везикулярный дерматит, гингивит, стоматит, фаринготонзиллит [1, 3 – 5, 9, 10]. Манифестные формы ГИ закономерно развиваются на фоне иммуносупрессивных состояний различного генеза, которые в последние годы все чаще встречаются и являются одним из факторов, усложняющих ведение пациентов с ГИ в связи с возможным взаимоотягчающим характером течения болезней [1, 3, 10, 11].

Атопические состояния, включая дерматит, составляют на современном этапе одну из актуальных проблем здравоохранения. В терапии atopического дерматита применяют как системные, так и топические препараты с иммунодепрессивным механизмом действия, что может существенно осложнить лечение ГИ, атаки которой встречаются среди данной когорты значительно чаще и протекают тяжелее, чем среди лиц без atopии [8, 10 – 13].

Важно отметить, что atopический дерматит имеет сложный патогенез поражения иммунной системы, характеризующийся активацией одних звеньев и угнетением других [11 – 13]. В этих условиях на фоне использования препаратов с иммунодепрессивным действием лечение ГИ представляет особые сложности, поскольку только противовирусные препараты не всегда могут обеспечить достаточный клинический результат, а средства, обладающие системным действием на иммунитет, часто имеют негативные последствия в отношении течения сопутствующих иммунопатологических состояний. Одним из способов потенцирования клинических возможностей антивирусных средств при ГИ является применение топических иммуномодуляторов [2, 6, 7]. В этом случае удастся избе-

жать возможного отрицательного системного влияния на иммунную систему [2, 6].

В связи с изложенным представляется актуальным оценка особенностей течения ГИ у больных atopическим дерматитом и разработка новых методов комбинированной терапии ГИ при сочетанной патологии. Целью данного исследования является совершенствование терапии герпетической инфекции у больных atopическим дерматитом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 40 пациентов с atopическим дерматитом и обострением герпетической инфекции. Критерии включения в исследование: больные с обострением рецидивирующей ГИ (HSV-1) и локализованной формой (герпес кожи, гингивит, стоматит), мужчины и женщины в возрасте 20 – 40 лет с установленным диагнозом atopический дерматит (лихеноидная форма), локализованный/распространенный, среднетяжелая форма, в лечении которых использовали топические глюкокортикоиды (не позднее, чем за 1 мес до включения в настоящее исследование). Критерии исключения: больные с другими формами герпетической инфекции, atopического дерматита, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, хроническими вирусными гепатитами, диффузными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями любой локализации, хроническим алкоголизмом, острой коронарной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе, психическими и поведенческими расстройствами в анамнезе, с беременностью, в период лактации, отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, индивидуальная непереносимость препарата (для больных, получавших циклоферон).

Диагноз рецидивирующая форма ГИ, вызванная HSV-1, подтверждали исследованиями крови на ПЦР (HSV-1, IgM-HSV-1, IgG-HSV-1).

Для оценки эффективности включения линимента циклоферона (ЛЦ) в комплексное лечение обострений ГИ у больных atopическим дерматитом больные были разделены на две группы: в 1-й группе (20 человек) к проводимому комплексному лечению был добавлен

¹ Кафедра инфекционных болезней (зав. – проф. А. А. Шульдяков) Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, 410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112.

ЛЦ, во 2-й группе (20 человек), терапию осуществляли общепринятыми методами. Курс ЛЦ составил 5 сут по 2 аппликации препарата на пораженные слизистые и кожные покровы. Дизайн исследования: открытое рандомизированное. Комплексное лечение обострения ГИ включало местную терапию кремом ацикловир и системный курс ацикловира (внутри) 5 сут. Длительность наблюдения за пациентами составила 6 мес.

Уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β (IL-1 β) и фактора некроза опухоли (TNF- α) в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО “Вектор-Бест”. В качестве референсных значений концентраций цитокинов использовали данные крови здоровых пациентов (20 человек), сравнимых по возрастным, гендерным и соматическим критериям с группами 1 и 2.

Для статистического анализа полученных результатов использовали параметрические и непараметрические методы с указанием средних значений и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Сравнение двух зависимых групп по одному признаку осуществляли с использованием критерия Вилкоксона. Полученные данные обрабатывали статистически с помо-

Таблица 1. Характеристика групп больных, включенных в исследование ($M \pm m$, $n = 20$)

Группы		1-я группа (линимент циклоферона)	2-я группа
Возраст		31,4 \pm 4,8	28,6 \pm 6,3
Пол	мужской (%)	55	50
	женский (%)	45	50
Клинические проявления ГИ	дерматит (%)	20	15
	гингивит (%)	40	45
	стоматит (%)	15	20
	смешанные формы (%)	25	20
	Температура, %		
	< 37 °С	45	40
	37 – 37,5 °С	45	55
	> 37,5 °С	10	5
Общее недомогание, %	нет	15	20
	минимальное	70	70
	выраженное	15	10
Число элементов сыпи, %	2 – 5	25	30
	6 – 10	50	45
	> 10	25	25
Болезненность, зуд, жжение в очаге, %	нет	5	10
	минимальные	75	75
	выраженные	20	15
Длительность рецидивирующей герпетической инфекции (лет)		4,0 \pm 1,9	4,2 \pm 2,1
Частота рецидивов герпетической инфекции (раз/год)		5,0 \pm 1,8	4,9 \pm 2,7
Длительность атопического дерматита (лет)		6,7 \pm 1,9	6,5 \pm 2,1

щью пакетов программ для статистической обработки Statgraphics 3,0 (“Manugraphics Inc.” США, 1988), Microsoft Excel for Windows 4,0 (“Microsoft Corp”) и Statistika 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При постановке диагноза ГИ, анализе клинической картины больных с рецидивом инфекции на фоне атопического дерматита (табл. 1) учитывали основные клинические проявления заболевания: общеинфекционный синдром (температурная реакция, головная боль, слабость, недомогание и др.) и локальные изменения кожных покровов: сыпь (везикула, эрозия, корочка) в различной стадии, гиперемия, зуд, боль, площадь высыпаний и др. Сопоставляли давность заболевания, длительность и частоту предшествующих обострений ГИ в обеих группах. При сравнении двух исследуемых групп существенных различий до начала лечения по возрасту, полу, основным клиническим и анамнестическим данным выявлено не было (табл. 1).

Обострения ГИ на фоне атопического дерматита характеризовались общеинфекционными симптомами (лихорадка, недомогание, слабость), которые на фоне применения ЛЦ исчезали достоверно быстрее, чем в группе с общепринятыми методами лечения (2-я группа, сравнения), табл. 2.

Важным результатом включения топического иммуномодулятора в комплексное лечение стало сокращение периода высыпаний, ускорение сроков эпителизации эрозий, исчезновения признаков локального воспаления у больных 1-й группы в сопоставлении со 2-й в среднем в 1,2 – 1,4 раза ($p < 0,05$, табл. 2).

Побочных явлений при применении ЛЦ у пациентов не зафиксировано, переносимость препарата была хорошей.

При первичном обследовании в крови больных с обострением ГИ на фоне атопического дерматита определяли значительное повышение концентрации IL-1 β и TNF- α (табл. 3), свидетельствующее о формировании системной воспалительной реакции. Иссле-

Таблица 2. Динамика клинических симптомов пациентов с атопическим дерматитом и обострением герпетической инфекции на фоне стандартной терапии с включением и без применения линимента циклоферона местно ($M \pm m$, $n = 20$)

Группа	1-я группа (циклоферон)	2-я группа
Продолжительность температурной реакции, сут	0,9 \pm 0,2*	1,3 \pm 0,1
Продолжительность недомогания, сут	1,4 \pm 0,2*	2,1 \pm 0,1
Продолжительность высыпаний, сут	0,8 \pm 0,4	1,1 \pm 0,3
Сроки эпителизации эрозий, сут	6,1 \pm 0,2*	7,4 \pm 0,3
Сроки исчезновения жжения, зуда, боли, сут	2,1 \pm 0,3*	3,0 \pm 0,2

Примечание. * — различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Таблица 3. Концентрация провоспалительных цитокинов в крови пациентов с атопическим дерматитом и обострением герпетической инфекции на фоне стандартной терапии с включением и без применения линимента циклоферона местно ($M \pm m$, $n = 20$)

Цитокины	Группа контроль — здоровые лица	1-я группа (циклоферрон)		2-я группа	
		до лечения	6 – 7 сут	до лечения	6 – 7 сут
TNF- α (пг/мл)	46,2 \pm 5,4	115,1 \pm 6,4*	64,4 \pm 4,1 ^{*,**,*}	112,4 \pm 5,7*	79,1 \pm 3,4 ^{*,**,*}
IL-1 β (пг/мл)	42,4 \pm 5,2	98,6 \pm 6,3*	58,7 \pm 3,4 ^{*,**,*}	97,4 \pm 5,2*	76,4 \pm 3,7 ^{*,**,*}

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$): * — при сравнении с группой контроля; ** — при сравнении 1-й и 2-й групп; *** — в динамике обследования.

дование уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α) на 6 – 7 сут лечения ГИ на фоне атопического дерматита выявило более низкие показатели в группе пациентов с дополнительным применением топического иммуномодулятора в сравнении с традиционными методами лечения (табл. 3). В процессе терапии в обеих группах отмечено существенное снижение маркеров воспаления, однако уровни референсных значений (здоровых лиц) по данным показателям в период ранней ремиссии достичь не удалось ни в одной из групп.

При диспансерном наблюдении пациентов, включенных в исследование, констатировано, что обострение ГИ у больных атопическим дерматитом отмечалось в течение 6 мес в 1-й группе в 10 %, во 2-й — в 35 % случаев. Следовательно, использование ЛЦ в комплексном лечении больных с ГИ на фоне атопического дерматита при практически отсутствующих побочных эффектах препарата не только способствует ускорению исчезновения основных клинических симптомов заболевания, но и снижает частоту рецидивирования ГИ.

Полученные клинические эффекты ЛЦ в отношении течения ГИ у больных атопическим дерматитом, наиболее вероятно, связаны с тем, что данный препарат обладает иммунокорригирующими и противовоспалительными свойствами [2, 4, 6] и потенцирует действие противовирусной терапии. Важно подчеркнуть, что местное использование иммуномодулятора позволяет минимизировать возможные риски отрицательных эффектов препарата на течение атопии.

ВЫВОД

В комплексе терапевтических мероприятий у больных герпетической инфекцией на фоне атопического дерматита наряду с противовирусными средствами це-

лесообразно использовать линимент циклоферона по две аппликации в день на пораженные слизистые и кожные покровы курсом 7 сут, что способствует более энергичной регрессии основных клинических проявлений заболевания в среднем в 1,2 – 1,4 раза ($p < 0,05$), снижает частоту рецидивов герпетической инфекции, снижает уровень провоспалительных цитокинов в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Ф. Баринский, *Герпес: этиология, диагностика, лечение*, Медицина, Москва (1994).
2. Ф. И. Ершов, *Антивирусные препараты*, 2-е изд-е, Медицина, Москва (2006).
3. В. А. Исаков, А. Л. Коваленко, В. В. Краснов и др., *Клин. дерматол. и венерол.*, № 4, 25 – 31 (2010).
4. В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов, *Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей*, СПб (2006).
5. В. Г. Нестеренко, В. А. Бежало, А. Н. Ловенецкий, *Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека. Руководство для врачей*, Москва (1998).
6. Л. А. Соболева, А. А. Шульдяков, О. Г. Хламова, М. Г. Романцов, *Экспер. и клин. фармакол.*, 74(8), 41 – 45 (2011).
7. Т. В. Сологуб, М. Г. Романцов, Т. С. Рыбалкина и др., *Клин. мед.*, № 3, 54 – 57 (2011).
8. L. A. Beck, M. Boguniewicz, T. Hata, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 124(2), 260 – 269 (2009).
9. C. Birek, G. Ficarra, *Current Infectious Disease Reports*, 8(3), 181 – 188 (2006).
10. D. Eisen, *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 86(4), 432 – 437 (1998).
11. J. Lubbe, S. Sanchez-Politta, C. Tschanz, J. H. Saurat, *Arch Dermatol.*, 139(5), 670 – 671 (2003).
12. W. M. Peng, C. Jenneck, C. Bussmann, et al., *J. Invest. Dermatol.*, 127(5), 1261 – 1263 (2007).
13. A. Wollenberg, C. Zoch, S. Wetzel, et al., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 49(2), 198 – 205 (2003).

Поступила 05.02.14

USING CYCLOFERON IN THE COMPLEX TREATMENT OF HERPETIC INFECTION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

T. S. Barkhatova, A. A. Shul'dyakov, I. B. Gavrilova, and D. A. Sretenskaya

Razumovsky Saratov State Medical University, ul. Bol'shaya Kazach'ya 112, Saratov, 410012, Russia

Clinical efficacy of including cycloferon liniment in combined treatment of herpetic infection in a group of 40 patients with atopic dermatitis has been analyzed. It is concluded that the administration of cycloferon favors dynamic disappearance of general infectious syndrome, reduces timeline of rash as well as length of local inflammation, accelerates epithelization of erosions (on the average 1.2 – 1.4 times, $p < 0.05$), decreases frequency of recurrent infections, and reduces the level of pro-inflammatory cytokines in the blood of patients.

Keywords: herpes; atopic dermatitis; cycloferon