

ДОК: 10.26693/jmbs03.05.081
УДК 616.98:578.825.11

Гомозова Е. А., Грона Н. В.,
Гюльмамедова М. Ф., Жданюк Ю. И.,
Козинская И. А., Супрун А. А., Такташов Г. С.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАВОМАКСА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

zhdan.yury@gmail.com

Клеточный иммунодефицит является патогенетической основой для развития хронических вирусных инфекций, поэтому их успешное лечение возможно только при сочетании противовирусной и иммуотропной терапии.

Цель исследования – изучение эффективности применения лекарственного препарата Лавомакса в лечение больных хроническим рецидивирующим урогенитальную герпесвирусной инфекции, вызванной вирусом герпеса II типа.

Под наблюдением находились 56 больных хроническим рецидивирующим урогенитальным герпесом 30 женщин (53,6%) и 26 мужчин (46,4%) в возрасте от 21 до 50 лет, из них 31 (55,4%) были моложе 30 лет. При клиническом изучении эффективности Лавомакса пациентов разделили на 2 группы: 1–30 больных (16 женщин и 14 мужчин), получавших комбинированную терапию Лавомакса и противовирусным препаратом Валтрекс, 2 группу (группа сравнения) – 26 больных (14 женщин и 12 мужчин), которые получали монотерапию Валтрекс.

Установлено, что использование в комплексной терапии валтрекса и Лавомакса обеспечило существенное уменьшение продолжительности симптомов болезни и снижение числа рецидивов после окончания лечения при надзоре в течение полугода.

Исследование клеточного иммунитета показало наличие у обследованных больных Т-клеточного иммунодефицита, который корректировался в группе пациентов, получавших Лавомакс, использование только Валтрекса такого эффекта не дало. Изучение интерферонового статуса также показало его нормализацию в группе пациентов, принимавших Лавомакс, в группе сравнения динамика продукции интерферона была статистически недостоверной.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, иммунодефицит, интерферон, лечение, Лавомакс.

Связь работы с научными программами, планами и темами. Работа выполнена по инициативному плану.

Введение. Лечение больных с хронической урогенитальной герпетической инфекцией представляет одну из актуальных проблем современной практической медицины [1, 2, 6]. Рецидивирование хронических вирусных инфекций, вызванных группой Herpes, обусловлено снижением общей иммунореактивности, особенно клеточного звена иммунной системы. Клеточный иммунодефицит является патогенетической основой для развития хронических вирусных инфекций, поэтому их успешное лечение возможно только при сочетании противовирусной и иммуотропной терапии [3, 7]. Оптимальная коррекция клеточного звена иммунной системы – обязательное условие для эффективного лечения герпесвирусных инфекций, в том числе и вызванных вирусом II типа. В связи с этим очевидна актуальность апробации и внедрения в клиническую практику высокоэффективных препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием [4, 5, 8].

Одним из наиболее перспективных для клинического применения в лечении хронических вирусных инфекций является препарат Лавомакс (тилорон), обладающий свойством индуцировать продукцию интерферона 3 типов: α -, β - и γ -интерферона. Иммуностимулирующий эффект Лавомакса обусловлен его γ -интерферониндуцирующим действием, что вызывает активацию Т-лимфоцитов, усиление антителообразования и стимуляцию фагоцитоза макрофагами. Противовирусное действие Лавомакса реализуется в результате α - и β -интерферонпродуцирующего эффекта, что приводит к угнетению внутриклеточного размножения вирусов в инфицированных клетках и защите неинфицированных от проникновения вирусов.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности применения Лавомакса при

лечении больных с хронической рецидивирующей урогенитальной герпесвирусной инфекцией (УГВИ), вызванной вирусом герпеса II типа.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено у 56 мужчин и женщин в возрасте от 21 до 50 лет с рецидивами УГВИ. Из него были исключены беременные, кормящие матери, больные, получавшие по поводу герпесвирусной инфекции другие методы лечения в течение предыдущих 6 месяцев, пациенты с сопутствующей тяжелой соматической патологией.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования.

Эффективность лечения оценивалась по следующим параметрам:

- снижение числа рецидивов;
- увеличение длительности ремиссии;
- уменьшение длительности рецидивов по времени;
- снижение тяжести рецидива: ослабление субъективных ощущений (зуд, жжение, болезненность), редукция полиморфизма высыпаний;
- отсутствие ДНК герпеса II типа при повторном исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- положительная динамика при исследовании иммунного статуса до лечения и после него;
- положительная динамика при исследовании антител иммуноглобулинов класса G к вирусу герпеса II типа.

Безопасность оценивали на основании следующих критериев: клинико-лабораторных показателей и отсутствия побочных эффектов применения препаратов. Во время первого осмотра у пациентов были уточнены сопутствующие заболевания, что стало обоснованием в интерпретации клинического состояния, а также любых других отклонений от нормы, возникающих во время применения исследуемого препарата.

Изучение гематологических показателей проводили в начале и в конце лечения (через 30 дней), исследование УГВИ методом ПЦР – до лечения и после лечения (через 30 дней).

Под наблюдением находились 56 больных хроническим рецидивирующим урогенитальным герпесом (ХРУГ): 30 женщин (53,6%) и 26 мужчин (46,4%) в возрасте от 21 до 50 лет, из них 31 (55,4%) были моложе 30 лет (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов с ХРУГ по возрасту

Возраст (лет)	Женщины	Мужчины	Всего
21–30	17	14	31
31–40	8	9	17
41–50	5	3	8

Важной клинической характеристикой у пациентов с ХРУГ являются частота и длительность рецидивов. У 18 пациентов (32%) отмечена легкая степень тяжести рецидивирующего герпеса (1–3 рецидива в год), у 22 (39%) – средняя (4–6 рецидивов в год), у 16 (29%) – тяжелая (больше 6 рецидивов в год). Длительность обострения у 23,2% пациентов была 3-5 дней, у 46,4% больных составила 5–10 дней, у 30,4% – 10 дней и более, что также является объективным показателем тяжести течения заболевания (табл. 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов с ХРУГ в зависимости от длительности рецидива

Длительность, дней	Число больных	
	абс.	%
3–5	13	23,2
5–10	26	46,4
10 и больше	17	30,4

В ходе клинического изучения эффективности и переносимости Лавомакса пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 30 больных (16 женщин и 14 мужчин), которые получали комбинированную терапию Лавомаксом и противовирусным препаратом Валтрексом. Легкое течение заболевания имели 3 женщины и 3 мужчин, среднее – 8 женщин и 7 мужчин, тяжелое, соответственно – 5 и 4. 2-ю группу (группа сравнения) составили 26 больных (14 женщин и 12 мужчин), которые получали монотерапию Валтрексом. Легкое течение болезни было у 3 мужчин и 5 женщин, среднее – у 5 мужчин и 6 женщин, тяжелое – у 4 и 3. Методика лечения приведена в табл. 3.

Таблица 3 – Методика применения препаратов у пациентов с ХРУГ

Группа	Число пациентов	Препарат, доза
1-я	30	Лавомакс- по 125 мг 1 раз в день – первые 2 дня, затем по 0,125 мг через 48 часов – всего 30 дней, Валтрекс – по 500 мг 2 раза в день – 30 дней
2-я	26	Валтрекс – по 500 мг 2 раза в день – 30 дней

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе изучения клинических проявлений на 10–15-е

сутки терапии ХРУГ (по данным клиники, общего самочувствия) выявлена положительная динамика разрешения симптомов заболевания. Результаты лечения оценивались через 30 дней после начала лечения. При оценке результатов установлено, что применение Лавомакса в комплексной терапии с противовирусным препаратом Валтрексом обеспечило существенное снижение длительности симптомов болезни (табл. 4).

Таблица 4 – Динамика симптомов заболевания в процессе лечения

Симптом	Длительность редукции симптомов (сутки) при использовании:	
	Валтрекс	Валтрекс + Лавомакс
Жжение	5,4 ± 0,3	3,2 ± 0,3*
Болезненность	6,5 ± 0,2	4,7 ± 0,4*
Разрешение элементов	7,2 ± 0,4	5,6 ± 0,3*

Примечание: * - P < 0,05 при сравнении 1 и 2 групп.

Также отмечено, что использование в комплексе с противовирусным препаратом Лавомакса обусловило существенное снижение числа рецидивов УГВИ после окончания лечения при наблюдении в течение полугода (табл. 5).

Таблица 5 – Частота рецидивов УГВИ в зависимости от проведенного лечения

Схемы лечения	Группа больных	Количество больных	Количество рецидивов	
			до лечения	после лечения
Валтрекс	2	26	8,2 ± 0,8	7,3 ± 0,5
Валтрекс+ Лавомакс	1	30	7,9 ± 0,6	5,2 ± 0,4*

Примечание: * - P < 0,05 при сравнении результатов лечения в 1 группе.

Изучение клеточного иммунитета по экспрессии молекул дифференциации мононуклеаров показало наличие у обследованных больных Т-клеточного иммунодефицита, который корректировался в группе пациентов, получавших Лавомакс (табл. 6).

Следует отметить, что применение в комплексной терапии Лавомакса в сочетании с Валтрексом обусловило существенное повышение обоих анализируемых клеточных маркеров, характеризующих популяции Т-лимфоцитов и Т-хелперов-индукторов. В то же время использование только Валтрекса такого эффекта не обеспечило.

Изучение интерфероновой статуса также показало его нормализацию в группе пациентов, по-

лучавших Лавомакс, в группе сравнения динамика продукции интерферона (ИНФ) была статистически недостоверной (табл. 7).

Таблица 6 – Показатели клеточного иммунитета у пациентов с ХРУГ и их динамика в зависимости от проведенной терапии

Схемы лечения	Группа больных	Количество больных	Уровень экспрессии (%):			
			CD3+		CD4+	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Валтрекс	2	26	53 ± ± 5,1	54 ± ± 6,4	18 ± ± 2,3	24 ± ± 2,6
Валтрекс + Лавомакс	1	30	52 ± ± 4,6	71 ± ± 6,2**	19 ± ± 3,4	33 ± ± 3,1*

Примечания: * - P < 0,05 при сравнении 1 и 2 групп;
** - P < 0,01 при сравнении 1 и 2 групп.

Таблица 7 – Показатели уровня интерферонов у пациентов с ХРУГ и их динамика в зависимости от проведенной терапии

Схемы лечения	Группа больных	Количество больных	Уровень ИНФ в сыворотке, ЕД/мл:			
			ИНФ-α		ИНФ-γ	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Валтрекс	2	26	12,6 ± ± 5,1	18,4 ± ± 4,8	7,3 ± ± 2,7	11,5 ± ± 3,6
Валтрекс+ Лавомакс	1	30	11,4 ± ± 4,2	74,6 ± ± 8,1*	8,7 ± ± 3,3	41,6 ± ± 5,8*

Примечание: * - P < 0,001 при сравнении результатов лечения в 1 группе пациентов.

Таким образом, использование в комплексной терапии больных ХРУГ Лавомакса обусловило существенное укорочение срока манифестации проявления заболевания (жжение, болезненность) при значительном (P < 0,05) снижении частоты рецидивов после проведенного 30-дневного курса терапии. Данный эффект был получен на фоне серьезного улучшения (P < 0,05) показателей клеточного иммунитета и интерфероновой статуса (P < 0,001). Полученные результаты снижения числа рецидивов УГВИ при добавлении в комплекс терапии Лавомакса обосновывают необходимость применения его в лечебно-профилактических схемах у пациентов, страдающих данным заболеванием.

Выводы

1. Использование Лавомакса при лечении ХРУГ значительно повышает показатели клеточного иммунитета и продукцию интерферона.

2. Применение Лавомакса у больных ХРУГ в сочетании со специфическим противовирусным препаратом Валтрекс обуславливает существенное уменьшение длительности симптомов ($P < 0,05$) и снижение числа рецидивов ($P < 0,05$) заболевания.
3. Полученные результаты исследования эффективности и безопасности применения Лавомакса в комплексной терапии УГВИ позволяют рекомендовать его для широкого применения в клинической практике.

Перспективы дальнейших исследований. Учитывая этиопатогенетическое значение герпес-вирусов в развитии патологии кожи, слизистых оболочек и внутренних органов, взаимосвязь между различными нарушениями иммунитета и активацией герпесвирусов с их патогенным действием, исследования по клиническим аспектам, диагностике, лечению и профилактике герпесвирусной инфекции будут продолжены с целью разработки и внедрения эффективных схем патогенетической терапии и предупреждения осложнений.

References

1. Ershov FY. Antygerpetyky. *Rosсыyskyy zhurnal kozhnykh y venerycheskykh bolezney (prylozhenye «Gerpes»)*. 2006; 1: 5–11. [Russian].
2. Karymova YM. *Herpesvirusnaya ynfektsyya. Dyagnostyka, klyny-ka, lechenye*. M., 2004. 120 s. [Russian].
3. Khaldyn AA, Komratova ON, Kyselev AV. Sovremennyye voz-mozhnosty y perspektivy vtorychnoy profylaktyky prostogo herpesa ynterferonogenamy. *Rosсыyskyy zhurnal kozhnykh y venerycheskykh bo-lezney (prylozhenye «Gerpes»)*. 2006; 2: 44–8. [Russian].
4. Patel P, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, Green J, Donders G, van der Meijden W, Gombert M, Moi H, Foley E. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *International Journal of STD & AIDS*. 2017; 28(14): 1366–79. PMID: 28836892. DOI: 10.1177/0956462417727194.
5. Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infect Drug Resist*. 2016; 9: 129–41. PMID: PMC4912341. PMID: 27358569 doi: 10.2147/IDR.S96164.
6. Schiffer JT, Corey L. New Concepts in Understanding Genital Herpes. *Curr Infect Dis Rep*. 2009 Nov; 11(6): 457–64. PMID: PMC2804398. PMID: 19857385. <https://doi.org/10.1007/s11908-009-0066-7>.
7. Wald A, Timmler B, Magaret A, Warren T, Tyring S, Johnston C, Fife K, Selke S, et al. Effect of Pritelivir Compared With Valacyclovir on Genital HSV-2 Shedding in Patients With Frequent Recurrences: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316: 2495-503. PMID: 27997653. DOI: 10.1001/jama.2016.18189.
8. Workowski KA, Bolan GA; CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015; 64: 1-137. PMID: 26042815. PMID: PMC5885289.

УДК 616.98:578.825.11

ЗАСТОСУВАННЯ ЛАВОМАКСА В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ РЕЦИДИВУЮЧОЇ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Гомозова О. А., Грона Н. В., Гюльмамедова М. Ф., Жданюк Ю. І., Козинська І. А., Супрун О. О., Такташов Г. С.

Резюме. Клітинний імунodefіцит являється патогенетичною основою для розвитку хронічних вірусних інфекцій, тому їх успішне лікування можливе тільки при поєднанні протівірусної та імунотропної терапії.

Ціль дослідження: вивчення ефективності застосування лікарського препарату Лавомакса в лікування хворих на хронічну рецидивуючу уrogenітальну герпесвірусну інфекцію, викликану вірусом герпеса II типу.

Під наглядом знаходились 56 хворих на хронічний рецидивуючий уrogenітальний герпес: 30 жінок (53,6%) і 26 чоловіків (46,4%) у віці від 21 до 50 років, з них 31 (55,4%) були молодші 30 років. При клінічному вивченні ефективності лавомакса пацієнтів поділили на 2 групи: 1–30 хворих (16 жінок і 14 чоловіків), які отримували комбіновану терапію Лавомаксом і протівірусним препаратом Валтрексом, 2 групу (група порівняння) – 26 хворих (14 жінок і 12 чоловіків), які отримували монотерапію Валтрексом.

Встановлено, що використання в комплексній терапії Валтрекса і Лавомакса забезпечило істотне зменшення тривалості симптомів хвороби і зниження числа рецидивів після закінчення лікування при нагляді впродовж півроку.

Дослідження клітинного імунітету показало наявність у обстежених хворих Т-клітинного імунodefіцита, який корегувався в групі пацієнтів, які отримували Лавомакс, використання тільки Валтрекса такого ефекту не забезпечило. Вивчення інтерферонового статусу також показало його нормалізацію в групі пацієнтів, що приймали Лавомакс, в групі порівняння динаміка продукції інтерферону була статистично недостовірною.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, імунodefіцит, інтерферон, лікування, Лавомакс.

UDC 616.98:578.825.11

The Application of Lavomax in Treatment of Chronic Recurrent Urogenital Herpes Viral Infection

Gomozova E. A., Grona N. V., Gul'mamedova M. F.,
Zhdanyuk Yu. I., Kozinskaya I. A., Suprun A. A., Taktashov G. S.

Abstract. The recurrence of chronic viral infections, which are caused by Herpes group, happens due to a decrease of common immunoreactivity, especially of the cell part of immune system. Cellular immunodeficiency is a pathogenetic basis for the development of chronic viral infections. Thus, their successful treatment is possible only when antiviral and immunotropic therapies are combined. Optimal correction of cellular part of immune system is the required condition for effective treatment of herpes viral infections, including those which are caused by type II virus.

The purpose of the study was to learn the efficiency of drug Lavomax application in treatment of patients with chronic recurrent urogenital herpes viral infection caused by type II herpes virus.

Material and methods. 56 patients with chronic recurrent urogenital herpes underwent supervision and examination. Among them there were 30 women (53.6%) and 26 men (46.4%) aged from 21 to 50, 31 (55.4%) of the above mentioned were younger than 30 years old. The duration of recurrence in 23.2% of patients was 3–5 days, in 46.4% of patients – 5–10 days, in 30.4% – 10 days and more.

During clinical study of Lavomax efficiency and tolerance of the patients were divided in 2 groups. The first group was represented by 30 patients (16 women and 14 men), who got combined therapy – Lavomax with antiviral drug Valtrex. 3 women and 3 men had mild clinical course, 8 women and 7 men had clinical course of middle severity, 5 and 4 respectively – severe clinical course. The second group (the group of comparison) was represented by 26 patients (14 women and 12 men), who got Valtrex monotherapy. 3 men and 5 women had mild clinical course, 5 men and 6 women – clinical course of middle severity, 4 and 3 – severe clinical course. The results of treatment were assessed in 30 days after its start.

Results and discussion. During results evaluation it was estimated that application of Lavomax in complex therapy with antiviral drug Valtrex provided significant decrease of disease symptoms duration and decrease of recurrence numbers after the end of treatment during half a year of observation.

The study of cell immunity showed the presence of T-cell immunodeficiency in examined patients, which was cured in the group of patients, who got Lavomax, the application of Valtrex monotherapy didn't provide such an effect. The study of interferon status also showed its normalization in group of patients, who got Lavomax, in group of comparison the interferon production dynamics was statistically unreliable.

Conclusions. The application of Lavomax in complex therapy of patients lead to the essential decrease of disease manifestation with the significant ($P < 0.05$) decrease of recurrence frequency after carried-out 30-days' therapy course. This effect was obtained on the background of serious improvement ($P < 0.05$) of cellular immunity indices and interferon status ($P < 0.001$). The obtained results, which showed the decrease of recurrence number in case of addition of Lavomax in therapy complex, substantiate the need of its application in treatment and prophylactic schemes in patients suffering from this disease.

Keywords: herpes viral infection, immunodeficiency, interferon, treatment, Lavomax.

Стаття надійшла 18.04.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування