

ЕВДОКИМОВ

Евгений Юрьевич

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННЫЕ
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА И ЕГО
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ**

14.01.09 - инфекционные болезни

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Московский Государственный
Медико-стоматологический Университет Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Сундуков Александр Вадимович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук **Шабалина Светлана Васильевна**
профессор

доктор медицинских наук
профессор **Кожевникова Галина Михайловна**

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им.
И.М. Сеченова»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2010 г. в «_____» часов на
заседании диссертационного совета Д.208.114.01 ФГУН «Центральный научно-
исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123. Москва,
ул. Новогиреевская, д.3-а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУН «Центральный
научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Автореферат разослан «__» _____ 2010г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор **Горелов Александр Васильевич**

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Вирусы герпеса широко распространены в человеческой популяции и способны поражать различные органы и системы (Адаскевич В.П.1997г;Мацакария А.Д.с соавт.,2002г;). По данным ВОЗ в мире зарегистрировано более 86 млн. человек, инфицированных вирусом простого герпеса. Обязательная регистрация ГГ была введена в России в 1993 году. В настоящее время в Москве заболеваемость составляет 74,8 случаев на 100 тыс. населения и практически достигла европейского уровня и имеет тенденцию к дальнейшему росту. Многие авторы выявили связь между раком шейки матки, раком предстательной железы и вирусом герпеса второго типа (Исаков В.А.с соавт.,1999г.;Хахалина Л.Н.1997г.). В многочисленных работах показана связь герпесвирусов с патологией плода и новорожденных, показана возможность развития атеросклероза у человека (Башлыкова М.В.с соавт.,2001г.;Кохреидзе Н.А.). Различают две основные группы вируса простого герпеса(ВПГ): ВПГ – 1 типа, который обычно поражает кожу открытых частей тела, конъюнктиву, слизистую полости рта, дыхательные пути и ВПГ – 2 типа, который чаще поражает кожу и слизистые оболочки гениталий. Вирусы герпеса поражают форменные элементы (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, макрофаги), при этом развиваются иммунодефицитные состояния и неспособность системы иммунитета элиминировать вирус из организма человека.(Ермоленко Д.К. с соавт.,2001г.; Ремезов А.П. с соавт.,2001г.;Старцева Г.Ю.2003г.). Рецидивирующий генитальный герпес (РГГ) трудно поддается терапии, характеризуется хроническим течением, нарушением половой и репродуктивной функции, что нередко приводит к развитию неврастения и к суициду. Терапия больных РГГ представляет значительные трудности, как из-за недостаточного понимания отдельных механизмов заболевания, так и в связи с отсутствием высокоэффективных, недорогих и доступных противогерпетических препаратов (Апалихина И.А.с соавт.,2001г.; Баринский И.Ф.1986г.; Барисова И.В.с соавт.,2007г; Коломинец А.Г.1992г.). Современная медицина, к сожалению, не располагает методами лечения, которые позволили бы элиминировать вирус простого герпеса из организма

человека. В терапии используется широкий спектр противовирусных и иммуноспецифических препаратов. На сегодняшний день к основным противогерпетическим препаратам относят аномальные нуклеотиды (ацикловир, валацикловир, фамцикловир и другие), однако все чаще появляются сообщения о резистентности к ним герпесвирусов (Исаков В.А.1998г.).

Все это диктует необходимость длительной и комплексной терапии РГГ с применением препаратов и методов лечения с различным действием, в том числе с иммуномодулирующим. Несмотря на то, что медицина располагает значительным количеством лекарственных препаратов для терапии РГГ, до сих пор не удается оптимизировать терапию таким образом, чтобы на длительный период времени у больных наблюдалась клиническая ремиссия. Успехи квантовой медицины, биотехнологии привели к появлению новых методов диагностики, что дает возможность для изучения этой инфекции и разработки на этой основе современных методов профилактики и лечения РГГ.

Все вышесказанное свидетельствует о несомненной актуальности этой проблемы и обосновывает необходимость дальнейшего изучения патогенеза и разработки на этой основе новых подходов к терапии рецидивирующего генитального герпеса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлось оптимизация методов лечения и профилактики рецидивов генитального герпеса на основе изучения клинико-патогенетических аспектов заболевания и применения метода системной энзимотерапии и внутривенного лазерного облучения крови.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для осуществления цели исследования были поставлены следующие задачи исследования:

1. Провести клинико-лабораторный анализ современного течения генитального герпеса и его рецидивирующих форм
2. Оценить клиническую эффективность применения внутрисосудистого лазерного облучения крови (ВЛОК) и метода системной энзимотерапии

3. (СЭТ) при различных вариантах течения генитального герпеса.
4. Изучить влияние ВЛОК и СЭТ на некоторые факторы клеточного, гуморального иммунитета и интерфероновый статус
5. Изучить микроциркуляцию при РГГ и влияние на нее ВЛОК и СЭТ
6. Разработать показания и схемы применения ВЛОК и СЭТ при различных вариантах течения РГГ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

На основе комплексного клинико-лабораторного обследования больных рецидивирующим генитальным герпесом впервые представлено клинико-патогенетическое обоснование применения системной энзимотерапии (СЭТ) и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) при различных вариантах течения РГГ. Показана роль клеточного иммунитета и выявлено снижение интерферона при РГГ. Впервые выявлено, что у пациентов на фоне терапии ВЛОК и СЭТ отмечается нормализация системы клеточного иммунитета и интерфероновый статус. Впервые дана оценка изменению микроциркуляции крови и влияния на нее ВЛОК и СЭТ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

На основе изучения клинико-лабораторных показателей при РГГ в динамике заболевания определены оптимальные схемы терапии с применением ВЛОК и СЭТ. Доказано, что использование этих методов терапии РГГ является эффективным, приводит к снижению частоты рецидивов, удлинению межрецидивного периода и к сокращению длительности повторных рецидивов.

Выявлено, что ВЛОК и СЭТ совместимы с традиционными методами терапии РГГ.

Применение предложенных методов в практическом здравоохранении позволяет улучшить исходы заболевания и уменьшит экономические затраты.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- III научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (г. Москва, 2005 г.)
- VII Российском съезде инфекционистов (г. Нижний Новгород, 2006 г.)

- Российской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины»(г.Санкт-Петербург,2006 г.)
- II Южнороссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (г. Майкоп, 2006 г.)
- юбилейной научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова (г. Санкт-Петербург, 2006 г.)
- V научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (г. Москва, 2007 г.)
- Российском медицинском форуме (г. Москва, 2007 г.)
- XIII Российской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: актуальные вопросы в клинике и эксперименте (г. Махачкала, 2008)
- III Южнороссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (г. Сочи, 2008 г.)
- VI научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (г. Москва, 2008г.)
- I ежегодным Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (г. Москва, 2009)
- IV Южнороссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (г. Анапа, 2009 г.)
- Результаты исследования используются в лекциях по герпесвирусным инфекциям на кафедре инфекционных болезней МГМСУ, а также в обучении врачей на факультете последипломного образования

ПУБЛИКАЦИИ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций

и списка литературы. Текст диссертации изложен на 110 страницах машинописного текста, иллюстрирован 21 таблицей, 4 рисунками, 3 клиническими примерами.

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии (Заведующий кафедрой академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор Н.Д. Ющук) ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Под нашим наблюдением за период с 1999 по 2008 гг. на базе филиала «МЕДИНЦЕНТР» ГлавУпДК при МИД РФ находилось 267 пациентов генитальным герпесом в возрасте от 17 до 53 лет, из них мужчины составляли 45,7% (122 чел.), женщины - 54,3% (145 чел.). Набор больных проводился методом рандомизации. Все больные были разделены на 4 группы: первая – 60 пациентов лечилась ВЛОК (22,4%), вторая – 59 человек (22,1%) получала СЭТ, в третьей группе – 50 больных получали ВЛОК, а затем СЭТ (18,7%). Четвертая группа (сравнения) состояла из 98 человек (36,7%), которые получали только традиционную терапию (ацикловир).

Части больных, с целью профилактики рецидива генитального герпеса мы проводили терапию (ВЛОК, СЭТ, ВЛОК+СЭТ) в межрецидивный период: в первой группе это были 10 человек, во второй группе - 11 пациентов и 12 больных в третьей группе.

Для реализации спланированного исследования были использованы следующие методы:

1. Клиническое наблюдение

Всем больным проводились следующие исследования:

1. Общеклинические исследования.

1.1 Общий анализ крови.

1.2 Общий анализ мочи.

1.3 Биохимическое исследование крови (по показаниям) с определением общего белка, билирубина и его фракций, аминотрансфераз, щелочной фосфотазы, мочевины и креатинина.

Кроме вышеперечисленных методов всем больным проводили клиническое обследование и при необходимости инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, УЗИ щитовидной железы)

2. Внутрисосудистое лазерное облучение крови

Для проведения ВЛОК использовали лазерный аппарат «Алок-1», производства РФ с длиной волны 0,63 мкм и мощностью лазерного облучения на выходе не менее 1 мВт. Лечение проводили в положении лежа. Курс лечения состоял из 8 сеансов ежедневно по 20-30 минут каждый. Для облучения использовали одноразовые световоды, которые вводили в локтевую вену. Все манипуляции проводили в специально оборудованном помещении.

3. Исследование иммунного статуса:

3.1 Исследование интерферонового статуса

Проводили в 96-луночных плоскодонных планшетах с диплоидной культурой фибробластов человека М19 в среде Игла с 10% бычьей сывороткой. Культуру выращивали 24-48 часов при температуре 37°C в атмосфере 3% CO₂. За единицу активности ИФН принимали величину, обратную его разведению, задерживающую деструкцию монослоя на 50% (МЕ/мл).

Физиологические нормы показателей ИФН-статуса:

ИФН сывороточный (циркулирующий) - 12-26 МЕ/мл

ИФН- α/β - 85-250 МЕ/мл

ИФН- γ - 45-110 МЕ/мл

ИФН спонтанный - < 2 МЕ/мл.

3.2 Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета

Исследование проводили с помощью моноклональных антител производства НПО «Сорбент» Российского центра аллергологии и иммунологии МЗ России на лазерных цитометрах методом проточной цитофлюорометрии Facsran Vecton Dickinson, США.

Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini.

4. Исследование микроциркуляции

Микроциркуляцию исследовали с помощью сосудистой лаборатории ЛДФ-02, Российская Федерация. Исследование проводили в положении лежа. Определялись следующие показатели микроциркуляции:

- Капиллярный кровоток (КК)
- Частота флюктуации (ЧФ)
- Региональное сосудистое сопротивление (РСС)
- Амплитуда флюктуации/капиллярный кровоток (АФ/КК). Исследования проводили в острый и в период ремиссии ГГ после проведения стандартной терапии - ВЛОК или СЭТ (через 10 дней) и через 3 месяца. Анализ результатов осуществлялся с помощью компьютерной программы «Ангиоплюс». Контрольная группа состояла из 20 клинически здоровых лиц в возрасте от 19 до 55 лет.

Таблица 1

Показатели микроциркуляции в контрольной группе (M±m)

Показатели	Контроль (n-20)
Капиллярный кровоток (В)	2,5±0,3
Частота флюктуации (уд/мин)	65,8±7,9
Региональное сосудистое сопротивление (ЕПС 100)	44,4±5,3
Амплитуда флюктуации/ капиллярный кровоток (%)	29,3±4,3

5. Статистическая обработка данных

Для статистической обработки материалов использовали персональный компьютер с использованием универсального математического пакета «Microsoft Excel». Материалы исследования обрабатывали методом вариационной статистики, используя среднеарифметическое, среднеквадратическое отклонение. Достоверность различия оценивали по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Клиническая характеристика больных РГГ:

Генитальный герпес, по данным ВОЗ, относится к одной из наиболее распространенных инфекций на земле, характеризуется рецидивирующим течением, зачастую приводит к нарушению половой и репродуктивной функции.

Чаще к нам обращались больные наиболее трудоспособного возраста от 20 до 50 лет - 232 пациента (86,9%). Рецидивирующий генитальный герпес в 54,3% случаев встречался у женщин, а у мужчин в 45,7%.

У мужчин герпетические высыпания чаще локализовались на головке полового члена, а у женщин на малых и больших половых губах. Смешанная локализация процесса встречалась редко как у мужчин, так и у женщин (5,7% и 8,3% случаев соответственно). У большинства больных длительность заболевания не превышала 3 лет – 201 человек (75,3%). Количество герпетических элементов у большинства пациентов не превышало 5 (92,4%).

При обследовании (ПЦР-диагностика) ДНК ВПГ – 1 типа выявлялось у 78 больных, ВПГ 2 типа у 136 пациентов (31,7% и 55,3% соответственно). Одновременно первый и второй тип вируса простого герпеса определялся только у 12 человек (4,9%). Специфические антитела класса IgG выявлялись у 100% больных.

Для реализации поставленных задач были выделены 4 группы больных в зависимости от методов лечения, схемы лечения представлены в таблице 2

Таблица 2

Схемы лечения больных рецидивирующим генитальным герпесом

Схема лечения	Кол-во	Во время рецидива	Во время ремиссии
Группа 1 (ВЛОК)	60	50	10
Группа 2 (СЭТ)	59	48	11
Группа 3 (ВЛОК+ СЭТ)	50	38	12
Группа 4А	60	60	0

(ацикловир: короткий курс: 7-10 дней)			
Группа 4Б (ацикловир: длительный курс: 3-6 мес.)	38	38	38
Всего	267	234	71

Диагноз «герпетическая инфекция» ставился на основании комплекса анамнестических и клинико-лабораторных данных с использованием иммуноферментного анализа и метода полимеразной цепной реакции.

Сопутствующие заболевания встречались в небольшом проценте случаев и чаще регистрировались следующие: ожирение (6,3%) и хронический бронхит (7,4%).

Наиболее часто к обострению РГГ приводили следующие факторы: переохлаждение (14,7%), ОРВИ (14,7%), поездки в жаркие страны (67%) и стрессы (42%). На одного больного до начала исследования и проведения терапии в первой группе приходилось 6,2 рецидива, во второй группе – 5,8, в третьей группе – 5,7 и в четвертой группе 5,9 рецидивов. Чаще всего отмечалось от 3 до 9 рецидивов за год – 203 человека (76,1%).

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от количества рецидивов генитального герпеса за последний год до начала исследования

Метод лечения	Кол-во	Количество рецидивов				Среднее кол-во рецидивов за год/чел.
		1-2	3-5	6-9	10 и более	
Группа 1	60	6 (10%)	27 (45%)	21 (35%)	6 (10%)	6.2
Группа 2	59	9 (15,2%)	26 (44,1%)	16 (27,1%)	8 (13,6%)	5.8
Группа 3	50	7 (14%)	24 (48%)	14 (28%)	5 (10%)	5.7
Группа сравнения	98	17 (17,3%)	46 (46,9%)	29 (29,5%)	6 (6,1%)	5.9
ИТОГО	267 (100%)	39 (14.5%)	123 (46.1%)	80 (30%)	25 (9.4%)	5.9

В целом, анализируя обследованных больных РГГ можно сказать, что это были больные с высоким уровнем доходов, которые следили за своим здоровьем, часто посещали врачей, занимались спортом и практически не имели вредных привычек.

Внутрисосудистое лазерное облучение крови проводили в случае рецидива в первые 2 дня болезни. Курс лечения состоял из 6-8 сеансов продолжительностью 20-30 минут (мощность лазерного излучения 1-2 мВт, длина волны 0,63 мкм.). Для облучения крови использовали одноразовые световоды, которые вводили в локтевую вену. Процедуру проводили в утренние часы в положении лежа. Системная энзимотерапия включала в себя назначение вобэнзима – терапия проводилась в течение 1-3 месяцев по 5-8 таблеток 2 или 3 раза в день. Всем больным в момент обострения назначали АЦ (по 200 мг. 5 раз в день в течение 7-10 суток). При тяжелом течении заболевания в группе сравнения дозировку АЦ увеличивали в два раза.

Продолжительность клинических симптомов заболевания определялась методом лечения. У пациентов второй (СЭТ) и третьей группы (ВЛОК+СЭТ) такие симптомы как кожный зуд, стадия везикуляции и образования корочек купировались достоверно быстрее. При этом в этих группах также достоверно сокращались сроки продолжительности рецидива.

Таблица 4

Продолжительность основных клинических симптомов генитального герпеса в зависимости от метода лечения

Симптомы	Продолжительность симптомов в днях			
	Группа 1 (n-50)	Группа 2 (n-48)	Группа 3 (n-38)	Группа 4 (n-98)
Интоксикация	1,2±0,2	1,0±0,3	1,0±0,2	1,1±0,4
Кожный зуд	5,4±0,3	4,0±0,3*	4,1±0,1*	5,8±0,4
Стадия везикуляции	2,2±0,3	1,6±0,3	1,4±0,1*	2,3±0,2
Стадия образования корочек	3,4±0,2	2,2±0,1*	2,1±0,2*	3,3±0,4
Продолжительность рецидива	6,4±0,3	5,1±0,2*	5,0±0,3*	6,3±0,4

* - $p < 0,05$ по сравнению с 4 группой

Предложенные методы терапии РГГ влияли на частоту возникновения рецидивов, при этом общее количество рецидивов снижалось во всех группах.

В случае применения ВЛОК (1 группа) общее количество рецидивов уменьшилось в 10,5 раза, во второй группе (СЭТ) в 6,9 раза и в третьей группе (ВЛОК+СЭТ) в 11,8 раза. При этом в первой группе рецидивов не было в течение года у 27 больных (54%), во второй группе у 17 человек (35,4%) и в третьей группе у 22 пациентов (57,8%). Также увеличивались и сроки ремиссии до $205,5 \pm 23,2$ дней (первая группа), до $188,6 \pm 24,2$ (вторая группа) и в третьей группе до $258,5 \pm 29,5$ дней.

Продолжительность ремиссии по группам (в днях)

рис.1

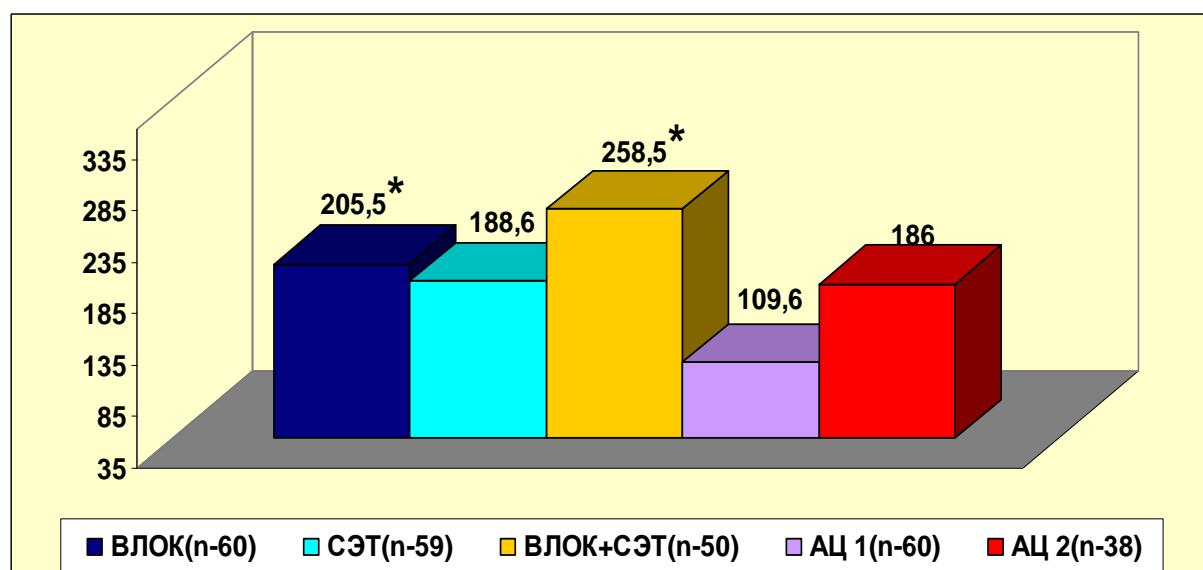


Таблица 5

Частота возникновения рецидивов в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Кол-во	Сроки возникновения рецидивов				Всего за год	В среднем на одного человека
		1-3 мес.	4-6 мес.	7-9 мес.	10-12 мес.		
Группа 1	50	9	7	7	5	28	0,56*•
Группа 2	48	11	10	9	11	41	0,85
Группа 3	38	6	5	4	4	19	0,5*•
Группа 4А	60	16	18	22	28	84	1,4
Группа 4Б	38	8	9	11	15	43	1,13

* - $p < 0,05$ по сравнению с 4А группой

• - $p < 0,05$ по сравнению с 4Б группой

Таким образом, применение ВЛОК, СЭТ и ВЛОК+СЭТ способствовало снижению частоты рецидивов и приводило к увеличению сроков ремиссии.

В ряде случаев пациенты получали ВЛОК, СЭТ или ВЛОК+СЭТ с целью профилактики рецидивов в период ремиссии, при этом больные получали АЦ только в случаях возникновения рецидива на фоне проводимой терапии. На фоне терапии или сразу после нее в первой и третьей группе часто отмечалось возникновение рецидивов заболевания: в 70% случаев в первой и в 58,3% в третьей группе пациентов. После назначения АЦ и купирования симптомов генитального герпеса в дальнейшем отмечался длительный период ремиссии. В то время как во второй группе и в группе сравнения определялось общее снижение количества рецидивов. При этом частота возникновения рецидивов в этих группах была достоверно выше по сравнению с первой и третьей группой больных РГГ.

Таблица 6

Профилактическая эффективность применения внутрисосудистого лазерного облучения крови и системной энзимотерапии.

Метод лечения	Кол-во	Сроки возникновения рецидивов				Всего за год	В среднем на одного человека/год
		1-3 мес.	4-6 мес.	7-9 мес.	10-12 мес.		
Группа 1	10	7	0	0	1	8	0,7*
Группа 2	11	5	3	6	7	21	1,91
Группа 3	12	7	0	1	0	8	0,66*
Группа сравнения	38	19	25	17	23	84	2,2

* - достоверность $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения

Таким образом, проведение ВЛОК в виде монотерапии или проведение ВЛОК, а затем назначение препаратов системной энзимотерапии в течение 1-3 месяцев приводило к длительной ремиссии, несмотря на возникновение рецидива ГГ на фоне терапии или сразу после нее.

Исследование интерферонового статуса:

В многочисленных публикациях показано, что лазерное облучение крови и применение препаратов системной энзимотерапии приводит к активации неспецифических механизмов противоинфекционного иммунитета, о чем свидетельствует усиление бактерицидной активности сыворотки крови и системы комплемента. В литературе есть сведения о влиянии ВЛОК и СЭТ на клеточное звено иммунитета и интерфероновый статус. В последние годы появились сообщения о том, что хронические вирусные инфекции могут формировать пожизненный иммунодефицит (Воронина Т.Н. 2003г, Старцева Г.Ю, 2003г), оказывать влияние на выработку интерферона, при этом угнетается его синтез иммунными клетками (Аляев Ю.Г. с соавт.2001г.).

Мы исследовали показания интерферонового статуса у 60 пациентов, из них 18 получали ВЛОК (группа 1), 18 лечились вобэнзимом (группа 2) и 19 получали сначала ВЛОК, а затем вобэнзим в течение 1-3 месяцев (группа 3). Группа сравнения состояла из 20 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет и 30 больных ГГ, больные всех групп получали стандартную терапию АЦ.

При исследовании интерферонового статуса было выявлено, что сывороточный ИФН превышал контрольные значения у пациентов всех групп (что свидетельствовало об острой стадии болезни), а с другой стороны ИФН $-\alpha/\beta$ и ИФН $-\gamma$ (до лечения) были достоверно снижены. На фоне проводимой терапии (к 10 дню болезни) сывороточный ИФН снижался до нормального уровня и в дальнейшем через три месяца оставался в пределах нормы. При этом не было выявлено достоверных отличий между группами. На фоне проводимой терапии отмечалось увеличение содержания ИФН $-\alpha/\beta$ и ИФН $-\gamma$ у больных всех групп, но в первой, второй и третьей группе их уровень был достоверно выше, чем в четвертой группе больных ГГ.

таблица 7

Содержание сывороточных интерферонов больных генитальным герпесом в зависимости от схемы лечения

Показатель (норма)	Периода обследования	Группа 1 (n-18)	Группа 2 (n-23)	Группа 3 (n-19)	Группа 4 (n-30)
ИФН сывороточный (норма 12-26 МЕ/мл)	До лечения	29,4±1,3	32,5±3,0	33,9±1,9	32,8±1,1
	Через 10 дней	22,6±1,2	29,2±0,9	22,5±0,9	25,8±1,0
	Через 3 месяца	18,6±2,1*	23,3±2,3*	18,3±1,4*	24,0±1,5*
		$p1 \geq 0,05$	$p2 \geq 0,05$	$p3 \geq 0,05$	
ИФН - α/β (85-250 МЕ/мл)	До лечения	69,1±7,3	71,4±6,1	72,4±5,9	73,1±5,5
	Через 10 дней	109±8,8*	118,4±7,7*	122,1±7,3*	98,1±6,9*
	Через 3 месяца	169,7±10,9*	128,7±8,4	188,1±8,9*	97,9±7,2
		$p1 \leq 0,05$	$p2 \leq 0,05$	$p3 \leq 0,05$	
ИФН - γ (45-110) МЕ/мл)	До лечения	34,9±3,9	31,8±3,5	34,4±4,1	32,9±2,9
	Через 10 дней	47,1±4,4*	44,7±4,1*	46,1±4,5*	39,9±3,3*
	Через 3 месяца	65,2±4,6*	54,1±5,6	78,4±5,6*	44,4±4,9
		$p1 \leq 0,05$	$p2 \geq 0,05$	$p3 \leq 0,05$	

*- достоверность отличий в динамике первой, второй, третьей группы и группе сравнения - $p < 0,05$

$p1$ – достоверность отличий между первой и четвертой группой

$p2$ – достоверность отличий между второй и четвертой группой

$p3$ – достоверность отличий между третьей группой и четвертой группой

Показатели клеточного звена иммунитета:

Показано, что у больных ГГ снижается активность натуральных киллеров, уменьшается абсолютное число и активность Т-лимфоцитов и нейтрофилов на всех стадиях болезни (Борисова И.В. 2007г., Исаков В.А. 1999г., Калинина С.Н. 2001г.). Между тем иммуногенез чрезвычайно сложен и недостаточно изучен.

Анализ полученных данных выявил, что в острый период ГГ (до начала лечения) отмечалась иммуносупрессия в виде снижения общего количества лимфоцитов за счет уменьшения популяции как Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), так и В-клеток (CD21+, CD72+), что по всей видимости было обусловлено иммунодепрессивными факторами (поездка в жаркие страны,

стресс и другие). На 10 день лечения в первой и третьей группе количество Т- и В-клеток достоверно увеличивалось по сравнению со второй (СЭТ) и четвертой группой больных, при этом их содержание не отличалось от показателей контрольной группы. Показатели клеточного звена иммунитета через три месяца от начала проведения терапии в первой (ВЛОК), второй (СЭТ) и третьей группе (ВЛОК+СЭТ) соответствовал контрольным значениям, в то время как у пациентов четвертой группы показатели клеточного иммунитета были достоверно ниже. Через 6 месяцев от начала проведения терапии у больных первой, второй и третьей групп показатели клеточного иммунитета не отличались от контрольных значений и были в пределах нормы, в то время как в четвертой группе пациентов общее количество CD3+, CD4+, CD8+, CD21+, CD72+ были достоверно снижены.

Исследование Ig A, Ig M, Ig G у больных генитальным герпесом:

Содержание иммуноглобулинов до лечения у больных всех группы достоверно не отличались между собой. При этом, иммуноглобулины класса IgA и IgG у больных всех групп были несколько ниже по сравнению с контрольными значениями, а IgM соответствовали контрольным значениям. На 10 день терапии иммуноглобулины класса IgA и IgG повышались, а IgM наоборот незначительно снижались, при этом эти данные статистически недостоверно различались как между группами, так и по сравнению с контрольными значениями. Через три месяца от начала терапии уровень иммуноглобулина IgM, IgA и IgG у больных всех групп изменялся в пределах контрольных значений.

Таблица 8

Содержание иммуноглобулинов в зависимости от схемы лечения больных

Показатель (норма)	Периода обследования	Группа 1 (n-18)	Группа 2 (n-23)	Группа 3 (n-19)	Группа 4 (n-30)
Содержание IgA в мг.% (164,7±35,2)	До лечения	151,3±32,4	144,6±39,1	159,2±29,8	155,1±29,8
	Через 10 дней	220,3±42,4	204,6±59,1	249,2±49,8*	201,1±39,8
	Через 3 месяца	188,8±43,4	198,6±54,4	211,1±48,8	214,6±45,9
Содержание IgM в мг.% (143,2±59,5)	До лечения	139,7±38,4	144,6±32,1	136,9±35,9	137,1±39,6
	Через 10 дней	167,6±44,3	154,8±38,7	182,1±45,5	154,9±36,7
	Через 3 месяца	155,9±39,9	147,8±34,6	169,5±43,2	141,2±44,2
Содержание	До лечения	964,7±129,8	978,3±156	983,2±160,1	977,4±170,1

IgG в мг.% (995±165)	Через 10 дней	907,6±155,9	966,1±142,3	966,2±139,8	919,9±189,9
	Через 3 месяца	939,8±144,1	929,2±122,9	945,5±144,9	923,9±157,7

* - достоверность отличий в динамике болезни в группе 3

Таким образом, анализ клеточного, гуморального иммунитета и интерферонового статуса у больных рецидивирующим генитальным герпесом показал, что до лечения у большинства пациентов отмечается иммуносупрессия в виде снижения Т-и В-лимфоцитов, факторы гуморального иммунитета (IgA, IgM и IgG) не отличались от контрольных значений, а уровень ИФН - α/β и ИФН - γ достоверно снижался на фоне увеличения сывороточного ИФН. Комплексное применение ВЛОК и/или СЭТ оказывало активирующее действие на клеточное звено иммунитета и на содержание интерферонов, при этом ИФН не оказывало влияния на факторы гуморального иммунитета.

Исследование микроциркуляции:

Важную роль в патогенезе многих болезней играет микроциркуляция (Сундуков А.В.2003г., Харьков Е.И.1996г.), однако при РГГ эти вопросы не изучены. Между тем в литературе имеются сведения о влиянии ВЛОК и СЭТ на микроциркуляцию (Демцов Е.И.с соавт.1985г., Ивлиев С.В.1988г., Куликова М.А.1997г., Садовникова И.И. 1994г.).

Всего микроциркуляцию крови исследовали у 30 больных с помощью сосудистой лазерной лаборатории ЛДФ-02. Исследования проводили в положении лежа в динамике: до лечения, через 10 дней от начала терапии и через 3 месяца. Анализ результатов осуществлялся при помощи компьютерной программы «Ангиоплюс». В зависимости от проводимой терапии все больные распределились на четыре группы:

Первая группа – 8 человек получала ВЛОК, вторая группа – 8 больных лечилась вобэнзимом, в 7 случаях пациенты получали ВЛОК, а затем вобэнзим (вторая группа), еще 7 больных получали стандартную терапию АЦ (группа 3). Контрольная группа состояла из 20 клинически здоровых лиц в возрасте от 19 до 55 лет.

В острый период заболевания у пациентов всех групп не было выявлено значимых нарушений в системе микроциркуляции крови.

Таблица 9

Исходные показатели микроциркуляции в исследуемых группах РГГ в острый период болезни (до лечения)

Метод лечения	Группа	Кол-во	КК	ЧФ	АФ/КК	РСС
ВЛОК	1	8	2,4±0,2	68,5±7,9	19,1±4,1	45,5±3,9
СЭТ	2	8	2,3±0,3	66,9±6,9	18,6±3,7	43,1±3,3
ВЛОК+СЭТ	3	7	2,5±0,4	69,2±8,2	20,1±3,9	43,5±4,4
АЦ	4	7	2,2±0,5	65,9±7,7	18,9±4,0	42,9±3,8
Контроль		20	2,3±0,3	66,7±5,9	18,8±3,9	43,7±4,4

На 10 день болезни у пациентов первой и третьей группы отмечалось усиление микроциркуляции (МЦ) на счет увеличения капиллярного (КК) и снижения регионарного сосудистого сопротивления (РСС). В то время как во второй и четвертой группе не было выявлено значимых отличий от контрольных значений. Такие показатели МЦ как ЧФ и АФ/КК достоверно не отличались от контрольных значений.

Таблица 10

Изменения микроциркуляции при различных схемах терапии РГГ на 10 день лечения

Метод лечения	Группа	Кол-во	КК	ЧФ	АФ/КК	РСС
ВЛОК	1	8	3,4±0,3	70,5±8,1	19,8±3,9	29,5±3,8
			p1≤0,05	p1≥0,05	p1≥0,05	p1≤0,05
СЭТ	2	8	2,5±0,5	68,8±6,9	18,9±3,9	40,1±3,5
			p2≥0,05	p2≥0,05	p2≥0,05	p2≥0,05
ВЛОК+СЭТ	3	7	3,5±0,6	72,2±8,1	20,6±3,9	25,5±4,9
			p3≤0,05	p3≥0,05	p3≥0,05	p3≤0,05
АЦ	4	7	2,3±0,4	64,9±8,3	18,5±4,2	43,6±3,7
Контроль	5	20	2,3±0,3	66,7±5,9	18,8±3,9	43,7±4,4

p1 – достоверность отличий между первой и четвертой группой

p2 – достоверность отличий между второй и четвертой группой

p3 – достоверность отличий между третьей группой и четвертой группой

Через 3 месяца от начала лечения у больных в первой, второй и третьей группы, такие параметры микроциркуляции крови как КК определялся значительно выше, а РСС – ниже по сравнению с контрольной группой и больными получавшими традиционную терапию АЦ.

Таблица 11

Изменения микроциркуляции при различных схемах терапии РГГ
(через 3 месяца от начала лечения)

Метод лечения	Группа	Кол-во	КК	ЧФ	АФ/КК	РСС
ВЛОК	1	8	3,4±0,3	71,5±8,1	20,3±3,9	27,3±3,8
			p1≤0,05	p1≥0,05	p1≥0,05	p1≤0,05
СЭТ	2	8	3,3±0,4	69,8±6,3	19,2±3,3	32,1±3,7
			p2≤0,05	p2≥0,05	p2≥0,05	p2≤0,05
ВЛОК+СЭТ	3	7	3,6±0,8	71,2±7,1	20,1±3,5	26,3±3,9
			p3≤0,05	p3≥0,05	p3≥0,05	p3≤0,05
АЦ	4	7	2,4±0,3	69,9±7,2	18,9±4,4	45,6±3,6
Контроль		20	2,3±0,3	66,7±5,9	18,8±3,9	43,7±4,4

p1 – достоверность отличий между первой и четвертой группой

p2 – достоверность отличий между второй и четвертой группой

p3 – достоверность отличий между третьей группой и четвертой группой

Таким образом, основным механизмом действия ВЛОК и СЭТ заключается в совершенствовании условий доставки этиотропных препаратов и собственных факторов противовирусной защиты к очагу воспаления за счет улучшения микроциркуляции крови.

Лечебный эффект использованных методов терапии обусловлен влиянием этих методов на основные патогенетические механизмы возникновения генитального герпеса.

Применение ВЛОК, СЭТ, а также ВЛОК, а затем СЭТ в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса способствует снижению частоты и

длительности рецидивов и увеличивает период ремиссии. Использование этих методов с профилактической целью (в период ремиссии) сокращает частоту возникновения рецидивов, что приводит к снижению частоты обращений за медицинской помощью, уменьшению потребления дорогостоящих препаратов и имеет выраженный экономический эффект для здравоохранения в целом.

Поэтому полученные результаты исследований позволяют рекомендовать эти методы к широкому применению в терапии РГГ.

ВЫВОДЫ

1. На современном этапе за медицинской помощью по поводу РГГ чаще обращаются люди среднего или высокого уровня жизни в наиболее трудоспособном возрасте (от 17 до 50 лет), которые следят за своим здоровьем: часто обследуются у врачей, занимаются спортом, много путешествуют и, как правило, не имеют вредных привычек. Другие группы населения лечатся самостоятельно, что обусловлено экономической ситуацией в России и возможностью безрецептурного приобретения лекарственных препаратов.
2. Разработанный, патогенетически обоснованный метод лечения больных генитальным герпесом, включающий применение ВЛОК, СЭТ или совместное применение обоих этих методов терапии является эффективным способом лечения и профилактики РГГ и достоверно снижает частоту и длительность клинических проявлений ГГ и значительно увеличивает период ремиссии. Использование этих методов в период ремиссии оказывает выраженный профилактический эффект, который заключается в снижении частоты возникновения рецидивов, а в случаях возникновения рецидива ГГ клинические проявления болезни протекают достоверно легче и быстрее купируются.
3. В острый период у больных ГГ определяется иммуносупрессия в виде снижения Т- и В-лимфоцитов, высокий уровень сывороточного ИФН и достоверное снижение ИФН $-\alpha/\beta$ и ИФН $-\gamma$. Факторы гуморального иммунитета не изменяются (IgA, IgM и IgG).

4. Комплексное лечение РГГ (ВЛОК, СЭТ или ВЛОК, а затем СЭТ) оказывает иммунокорректирующее действие на клеточное звено иммунитета, нормализует содержание ИФН - α/β и ИФН - γ при этом не оказывает влияния на гуморальный иммунитет: IgA, IgM и IgG.
5. В острый период у больных РГГ не выявлено изменений в системе микроциркуляции крови, на фоне терапии ВЛОК и ВЛОК+СЭТ отмечается активация микроциркуляции за счет увеличения КК и снижения РСС, а при монотерапии, только СЭТ микроциркуляция активизируется медленнее.
6. Выбор терапии генитального герпеса (ВЛОК, СЭТ или ВЛОК, а затем СЭТ) определяется с учетом эффективности предыдущего лечения, занятости больного (возможности амбулаторного лечения ВЛОК) и индивидуальной переносимости рекомендуемой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При рецидиве ГГ рекомендуется применять АЦ или его аналоги совместно с ВЛОК (мощность излучения на выходе 1-2 мВт, длина волны 0,63 мкм). Наиболее рациональная схема лечения: 5-8 сеансов по 20-30 минут ежедневно. Совместное использование ВЛОК (5-8 сеансов), а затем СЭТ (5-8 даже 2-3 раза в день, в течение 1-3 месяцев) усиливает терапевтический эффект двух этих методов.
2. Для профилактики, в период ремиссии, рецидивов ГГ показано использование ВЛОК, СЭТ или ВЛОК, а затем СЭТ. Курс лечения ВЛОК не должен превышать 10 сеансов, а СЭТ от 3 до 6 месяцев. В случае возникновения рецидива ГГ на фоне терапии рекомендуется лечение АЦ или его аналогами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ-	аланинаминотрасфераза
АСТ-	аспартатаминотрансфераза
АЦ-	ацикловир
АФ/КК-	амплитуда флюктуаций/ капиллярный кровоток
ВЛОК-	внутрисосудистое лазерное облучение крови

ВПГ -	вирус простого герпеса
ГНЛ -	гелий-неоновый лазер
ГГ -	генитальный герпес
ИППП -	инфекции передаваемые половым путем
ИФА -	иммуноферментный анализ
ИФН-	интерферон
КК -	капиллярный кровоток
МК-	микроциркуляция
ПЦР -	полимеразная цепная реакция
РГГ-	рецидивирующий генитальный герпес
РСС-	региональное сосудистое сопротивление
СЭТ-	системная энзимотерапия
ЧФ -	частота флюктуаций

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Сундуков А.В., Ющук Н.Д., Евдокимов Е.Ю., Голубев М.А. Системная энзимотерапия как перспективный метод лечения инфекционных болезней. Третья научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства. Москва 6-7 октября 2005 года. Стр.31-32
2. Сундуков А.В., Евдокимов Е.Ю., Голубев М.А. Системная энзимотерапия-новый метод лечения генитального герпеса и его рецидивирующих форм. Российская научно-практическая конференция «Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины» Санкт-Петербург 22-24 марта 2006 года, стр. 282
3. Сундуков А.В., Евдокимов Е.Ю., Голубев М.А. Системная энзимотерапия инфекционных болезней. Материалы второй Южнороссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционистов Юга России» Майкоп 25-26 мая 2006 года. Стр. 100-101

4. Сундуков А.В., Евдокимов Е.Ю. Современные технологии лечения генитального герпеса и его рецидивирующих форм. VII Российский съезд инфекционистов. Октябрь 2006 года, Нижний Новгород, стр. 186-187
5. Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В. Современные подходы к лечению генитального герпеса и его рецидивирующих форм. Пятая научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства» Москва, 4-5 октября 2007 года. Стр. 16-17
6. Сундуков А.В., Евдокимов Е.Ю. Использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении инфекционных болезней. Российский медицинский форум-2007. Москва. 17-19 октября 2007 года. Стр. 21-24
7. Сундуков А.В., Евдокимов Е.Ю. Современная терапия генитального герпеса. Материалы четвертой Южнороссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционистов Юга России» Сочи 14-15 февраля 2008 года. Стр. 169-170
8. Резчикова Е.А., Евдокимов Е.Ю., Стерлин Ю.И., Сундуков А.В. Системная энзимотерапия при инфекционных болезнях. VI научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства» Москва 2-3 октября 2008 года. Стр. 53-54.
9. Резчикова Е.А., Сундуков А.В., Евдокимов Е.Ю., Стерлин Ю.И. Использование системной энзимотерапии в инфекционной практике. Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва 30 марта-1 апреля 2009 года. Стр. 181-182.
10. Сундуков А.В., Стернин Ю.И., Евдокимов Е.Ю., Резчикова Е.А., Мигманов Т.Э. Системная энзимотерапия при вирусных болезнях. Инфекционные болезни. 2010,- том 8.- №1. С 58-64