

УДК 616.98:578.825.11–06:616.517]–085.37 (045)

Оригинальная статья

РОЛЬ ЛИНИМЕНТА ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ПСОРИАЗА

А. А. Шульдьяков — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук; **Т. С. Бархатова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры инфекционных болезней; **О. Б. Лиско** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук; **С. А. Сатарова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук; **Т. А. Перминова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук; **Т. Д. Царева** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук.

EFFICACY OF CIKLOFERON LINIMENT IN COMPLEX THERAPY OF SECONDARY HERPES ASSOCIATED WITH PSORIASIS

A. A. Shuldyakov — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **T. S. Barkhatova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Post-graduate; **O. B. Lisko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science; **S. A. Satarova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **T. A. Perminova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science; **T. D. Tsareva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 11.02.2013 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Шульдьяков А.А., Бархатова Т.С., Лиско О.Б., Сатарова С.А., Перминова Т.А., Царева Т.Д. Роль линимента циклоферона в комплексной терапии вторичной герпетической инфекции на фоне псориаза // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 197–200.

Цель: модификация лечения обострений герпетической инфекции на фоне псориаза. **Материал и методы.** Исследовано 30 больных, разделенных на две группы. В 1-й группе к лечению герпетической инфекции (ГИ) был добавлен линимент циклоферона (ЛЦ) по 2 аппликации в день в течение 7 дней, во 2-й группе терапия проводилась в соответствии со стандартными рекомендациями. Длительность наблюдения за пациентами составила 6 месяцев. Дизайн исследования: открытое рандомизированное. **Результаты.** Общеинфекционные симптомы ГИ на фоне псориаза купировались при применении ЛЦ достоверно быстрее, чем в группе с общепринятыми методами терапии; также применение данного топического иммуномодулятора позволило сократить период высыпаний. Обострение ГИ у больных псориазом отмечалось в течение 6 месяцев в 1-й группе в 10%, во 2-й — в 30% случаев. Переносимость ЛЦ была хорошей, побочных явлений при применении препарата у больных 1-й группы не зафиксировано. **Заключение:** использование ЛЦ в терапии больных с рецидивом ГИ на фоне псориаза способствует более динамичному исчезновению общеинфекционного синдрома, уменьшает сроки высыпаний, длительность локального воспаления, ускоряет эпителизацию герпетических эрозий, снижает частоту рецидивов инфекции в катамнезе.

Ключевые слова: герпес, псориаз, циклоферон.

Shuldyakov A. A., Barkhatova T. S., Lisko O. B., Satarova S. A., Perminova T. A., Tsareva T. D. Efficacy of cikloferon liniment in complex therapy of secondary herpes associated with psoriasis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 197–200.

The aim of the study: Modification in the treatment of patients with herpes associated with psoriasis. **Materials and methods:** 30 patients were included in the study divided into two groups. In the 1st group the patients received standard treatment for herpes and two daily applications of cikloferon liniment for seven days. In the 2nd group the patients received only standard treatment for herpes. The patients were followed-up for six months. The study was open-label randomized. **Results:** The results obtained show that general infectious symptoms of herpes subsided considerably faster in the 1st group of patients treated with cikloferon liniment. The applications with the topical immunomodulator enhanced more dynamic disappearance of erosions. During the six months follow-up exacerbations of herpes were noted in 10% of patients in the 1st group and in 30% of patients in the second group. Cikloferon liniment was well tolerated and no side effects were noted. **Conclusion:** Cikloferon liniment used for the treatment of patients with herpes exacerbation associated with psoriasis contributes to more dynamic disappearance of infectious syndrome, enhances epithelization of herpetic erosions, and lowers the duration of erosions and local inflammation as well as the number of exacerbations in catamnesis.

Key words: herpes, psoriasis, cikloferon.

Введение. Герпетическая инфекция (ГИ) имеет четкую тенденцию к росту. Наиболее частые клинические варианты вторичной формы заболевания, вызываемые вирусом герпеса 1-го типа (HSV-1): гингивит, стоматит, везикулярный дерматит, фарингит, тонзиллит [1–7]. Обострения вторичной ГИ развиваются на фоне иммуносупрессивных состояний различного генеза, которые все чаще встречаются в патологии человека и являются одними из факторов, значительно усложняющих ведение пациентов с ГИ

в связи с возможным взаимоотношением характером течения коморбидных патологий [1, 2, 5, 7, 8].

До настоящего времени в современной дерматовенерологии остается актуальной проблема псориаза, который представляет собой хронический эритематозно-сквамозный дерматоз [9]. В лечении псориаза применяют различные медикаментозные и немедикаментозные средства, обладающие иммунодепрессивным действием, что может спровоцировать обострение и существенно осложнить лечение ГИ, вызванной различными вирусами этой группы [5, 7, 10, 8]; поскольку только противовирусные препараты не всегда могут обеспечить достаточный клинический результат, а иммуномодулирующие средства, обладающие системными эффектами на иммунитет,

Ответственный автор — Лиско Ольга Борисовна
Адрес: 410000, г. Саратов, ул. Чернышевского, 141.
Тел: +79272789607
E-mail: olga-lisko@yandex.ru

часто имеют негативные последствия в отношении течения сопутствующих иммунопатологических состояний [5, 8, 10]. При GI одним из способов потенцирования клинических возможностей противовирусных средств является использование топических иммунокорректоров [11–13], при этом удается избежать возможных негативных эффектов местной терапии на иммунитет, а модуляция локального иммунного ответа улучшает качество лечебного процесса у больных с рецидивом GI [11, 12].

С учетом изложенного актуальной представляется оценка особенностей обострений GI у больных псориазом и разработка новых методов комбинированной терапии GI при коморбидной патологии.

Цель: модификация лечения обострений герпетической инфекции на фоне псориаза

Материал и методы. Клинико-лабораторно обследовано 30 больных с псориазом и обострением GI.

Критерии включения в исследование: пациенты с обострением рецидивирующей GI (HSV-1), локализованной формой (герпес кожи, гингивит, стоматит), мужчины и женщины в возрасте 30–40 лет с установленным диагнозом «Ограниченный (площадь поражения менее 40%) псориаз (вульгарный или бляшечный), регрессирующая/стационарная стадия», в лечении которых использовались топические глюкокортикоиды (не позднее чем за месяц до включения в настоящее исследование).

Критерии исключения: больные с другими формами герпетической инфекции, псориаза, 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, беременность, период лактации, отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, индивидуальная непереносимость препарата (для больных с лЦ).

Диагноз «Рецидивирующая форма GI, вызванная HSV-1», подтверждался исследованиями крови на ПЦР к HSV-1, IgM-HSV-1, IgG-HSV-1.

Для оценки эффективности включения в комплексное лечение обострений GI у больных псориазом топического иммуномодулятора линимента циклоферона (лЦ) больные были разделены на две группы: в 1-й группе (15 человек) к проводимому комплексному лечению был добавлен лЦ, во 2-й группе (15 человек) терапия осуществлялась общепринятыми методами. Курс лЦ составил 7 дней по 2 аппликации препарата на пораженные слизистые и кожные покровы.

Линимент 5% циклоферона — жидкая мазь, содержащая 5% М-метилглюкаминовою соль акридонуксусной кислоты (активное начало) и 0,1% катапола (антисептик). В качестве вспомогательного вещества выступает пропиленгликоль (до 100%). Препарат разработан и производится научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан» (Санкт-Петербург), утвержден ФГК МЗ РФ.

Дизайн исследования: открытое рандомизированное. Комплексное лечение обострения GI включало местную терапию кремом ацикловир и курс таблеточной формы ацикловира 5 дней. Длительность наблюдения за пациентами составила 6 месяцев.

Статистический анализ проводился с помощью компьютера Pentium IV и пакетов программ для статистической обработки Microsoft Excel for Windows 4.0 (Microsoft Corp) и Statistika 6.0 с указанием средних значений, стандартной ошибки среднего (m), формат ($M \pm m$), достоверности различий с использованием критерия Манна — Уитни.

Результаты. При постановке диагноза GI, оценке клинических признаков заболевания у больных с рецидивом инфекции на фоне псориаза учитывались основные клинические проявления заболевания (табл. 1): общеинфекционный синдром (температурная реакция, головная боль, слабость, недомогание и др.) и локальные изменения (элементы герпетической сыпи в различной стадии, гиперемия, зуд, боль, площадь высыпаний и др.). Сопоставлялись также давность заболеваний, длительность и частота предшествующих обострений GI в группах. При сравнении 1-й и 2-й групп существенных различий до начала лечения (см. табл. 1) по возрасту, полу, основным клиническим и анамнестическим данным не зафиксировано.

Обострения вторичной GI у больных псориазом характеризовались общеинфекционными признаками (головная боль, температура, недомогание, слабость), которые на фоне применения лЦ (табл. 2) исчезали достоверно быстрее, чем в группе с общепринятыми методами терапии: так, продолжительность температурной реакции составила в 1-й группе $1,0 \pm 0,2$ дня, во 2-й группе $1,6 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$).

Применение топического иммуномодулятора циклоферона в виде линимента позволило сократить период высыпаний с $1,3 \pm 0,2$ дня во 2-группе до $0,9 \pm 0,3$ дня в 1-й (см. табл. 2), боль, зуд или жжение исчезали в 1-й группе через $2,3 \pm 0,2$ дня, во 2-й группе через $3,6 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$), эпителизация герпетических эрозий происходила соответственно через $6,4 \pm 0,3$ дня и $7,8 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$), исчезновения симптомов локального воспаления через $7,1 \pm 0,3$ дня и $8,5 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$) соответственно.

Обострение GI у больных псориазом отмечалось в течение 6 месяцев в 1-й группе в 10%, во 2-й — в 30% случаев.

Переносимость лЦ была хорошей, побочных явлений при применении препарата у больных 1-й группы не выявлено.

Обсуждение. У больных GI, протекающей на фоне иммунодефицитных состояний, течение хронического процесса характеризуется более тяжелыми, частыми и продолжительными обострениями в сравнении с группой больных GI без сопутствующих заболеваний [1, 2, 3]. В связи с этим возникает необходимость форсификации терапии, в том числе с применением иммуностропных препаратов. Нами установлено, что модификация традиционной терапии GI у больных псориазом топическим иммуномодулятором (лЦ) при практически отсутствующих побочных эффектах препарата позволяет достичь более динамичного исчезновения основных клинических симптомов заболевания, снижения числа рецидивов инфекции, вызванной HSV-1, в сопоставлении с группой больных, где были использованы только общепринятые методы лечения. Таким образом, применение лЦ, наряду с традиционной терапией, позволяет существенно повысить качество лечебного процесса, улучшить прогноз заболевания.

Позитивные клинические эффекты лЦ в отношении течения GI у больных псориазом, по всей видимости, связаны с тем, что препарат обладает

Таблица 1

Клинико-anamнестические данные больных с рецидивирующим течением герпетической инфекции на фоне псориаза до начала лечения в группах (M±m)

Показатель		1-я группа (лЦ) (n=15)	2-я группа (n=15)
Длительность рецидивирующей герпетической инфекции (лет)		5,3±1,8	5,2±2,2
Частота рецидивов герпетической инфекции (раз/год)		4,3±1,7	4,2±1,8
Возраст (лет)		37,2±5,1	38,1±5,7
Длительность псориаза (лет)		3,7±1,3	3,5±1,4
Пол (%)	Мужской	50	55
	Женский	50	45
Клинические проявления ГИ (%)	Дерматит	15%	20%
	Гингивит	35%	30%
	Стоматит	10%	15%
	Смешанные формы	40%	35%
Температура (%)	<37°C	35	35
	37-37,5°C	45	50
	>37,5°C	20	15
Общее недомогание (%)	Нет	10	10
	Минимальное	75	70
	Выраженное	15	20
Число элементов сыпи	2-5	30	35
	6-10	45	45
	>10	25	20
Болезненность, зуд, жжение в очаге высыпаний (%)	Нет	5	10
	Минимальные	80	75
	Выраженные	15	15

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

Таблица 2

Клинические симптомы герпетической инфекции в динамике в зависимости от метода лечения

Симптом	1-я группа (лЦ) (n=15)	2-я группа (n=15)
Продолжительность подсыпаний (дни)	0,9±0,3	1,3±0,2
Сроки эпителизации эрозий (дни)	6,4±0,3*	7,8±0,2
Сроки исчезновения жжения, зуда, боли (дни)	2,3±0,2*	3,6±0,2
Продолжительность недомогания (дни)	1,3±0,2*	2,2±0,1
Продолжительность температурной реакции (дни)	1,0±0,2*	1,6±0,1

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

иммуномодулирующими, противовоспалительными и слабыми антимикробными потенциальными [11, 3, 12] и усиливает действие противовирусных средств. Особенно важным представляется, что использование иммуномодулятора в виде линимента позволяет минимизировать риски и осложнения иммунокоррекции на течение псориаза.

Выводы. В комплексной терапии обострения вторичной герпетической инфекции у больных псориазом помимо противовирусных средств (ацикловир и др.) целесообразно использовать топическую иммуномодуляцию с применением линимента циклоферона по две аппликации в день на пораженные слизистые и кожные покровы курсом 7 дней, что снижает частоту рецидивов инфекции, обусловленной HSV-1,

и способствует более энергичной регрессии основных клинических проявлений герпес-инфекции.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

- Баринский И. Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение. М.: Медицина, 1994. 342 с.
- Исаков В. А., Коваленко А. Л., Краснов В. В., Романцов М. Г., Рыбалкина Т. С. Терапия различных клинических проявлений герпетической болезни // Клиническая дерматология и венерология 2010. № 4. С. 25–31.
- Исаков В. А., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. СПб., 2006. 96 с.
- Нестеренко В. Г., Бежало В. А., Ловенецкий А. Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: рук-во для врачей. М., 1998. 46 с.

5. Boyd A.S., King L.E. Herpes simplex virus-induced psoriatic flares in a patient previously treated with tamoxifen: a follow-up // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. № 46 (5). P. 797–805.
6. Jancin B. Associated Herpes Zoster Risk Varies With Psoriasis Therapies Internal Medicine News Digital Network.
7. Keaney TC, Kirsner RS. New insights into the mechanism of narrow-band UVB therapy for psoriasis // *J. Invest Dermatol.* 2010. № 130 (11). P. 2534.
8. Takahashi H., Sugita S., Shimizu N., Mochizuki M.A. High viral load of Epstein-Barr virus DNA in ocular fluids in an HLA-B27-negative acute anterior uveitis patient with psoriasis // *Jpn. J. Ophthalmol.* 2008. № 52 (2). P. 136–144.
9. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. № 64 (Suppl. 2) P. 30–36.
10. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 1998. Vol. 86. P. 432–437.
11. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. 2-е изд. М.: Медицина, 2006. 237 с.
12. Соболева Л.А., Шульдяков А.А., Хламова О.Г., Романцов М.Г. Совершенствование терапии воспалительных заболеваний полости рта // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2011. № 8. С. 41–45.
13. Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов, Т.С. Рыбалкина [и др.] Модифицированная терапия герпетической инфекции // *Клиническая медицина.* 2011. № 3. С. 54–57.
1. Barinskij I.F. Gerpes: jetiologija, diagnostika, lechenie. M.: Medicina, 1994. 342 s.
2. Isakov V.A., Kovalenko A.L., Krasnov V.V., Romanov M.G., Rybalkina T.S. Tera-pija razlichnyh klinicheskikh pro-javlenij gerpeticheskoj bolezni // *Klinicheskaja dermato-logija i venerologija* 2010. № 4. S. 25–31.
3. Isakov V.A., Rybalkin S. B., Romancov M.G. Gerpесvirus-naja infekcija: Rekomendacii dlja vrachej. SPb., 2006. 96 s.
4. Nesterenko V.G., Bezhalo V.A., Loveneckij A. N. Klinika, lechenie i laboratornaja diagnostika gerpесvirusnyh zabolevanij cheloveka: ruk-vo dlja vrachej. M., 1998. 46 s.
5. Boyd A.S., King L.E. Herpes simplex virus-induced psoriatic flares in a patient previous-ly treated with tamoxifen: a follow-up // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. № 46 (5). P. 797–805.
6. Jancin B. Associated Herpes Zoster Risk Varies With Psoriasis Therapies Internal Medi-cine News Digital Network.
7. Keaney TC, Kirsner RS. New insights into the mechanism of narrow-band UVB therapy for psoriasis // *J. Invest Dermatol.* 2010. № 130 (11). P. 2534.
8. Takahashi H., Sugita S., Shimizu N., Mochizuki M.A. High viral load of Epstein-Barr vi-rus DNA in ocular fluids in an HLA-B27-negative acute anterior uveitis patient with psoriasis // *Jpn. J. Ophthalmol.* 2008. № 52 (2). P. 136–144.
9. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: cur-rent concepts of pathogenesis // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. № 64 (Suppl. 2) P. 30–36.
10. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 im-munocompetent patients // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 1998. Vol. 86. P. 432–437.
11. Ershov F.I. Antivirusnye preparaty. 2-e izd. M.: Medici-na, 2006. 237 s.
12. Soboleva L.A., Shul»djakov A. A., Hlamova O.G., Romancov M.G. Sovershenstvova-nie terapii vospalitel»nyh zabolevanij polosti rta // *Jekspеrimental»naja i kliniche-skaja far-makologija.* 2011. № 8. S. 41–45.
13. T.V. Sologub, M.G. Romancov, T.S. Rybalkina [i dr.] Modificirovannaja terapija gerpeticheskoj infekcii // *Klinicheskaja medicina.* 2011. № 3. S. 54–57.

Translit