

Индинол в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции

В. А. Молочков, А. А. Прокофьев

Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии (зав. проф. В. А. Молочков)
ГУ МОНИКИ им М. Ф. Владимирского.

Описаны два случая высокой эффективности использования индинола по 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес в комплексном лечении резистентной к терапии рецидивирующей герпетической инфекции.

Ключевые слова: рецидив герпеса, индинол

The paper describes two cases of the high efficiency of using indinol in a dose of 200 mg twice daily for 3 months in the complex treatment for drug-resistant recurrent herpetic infection.

Keywords: relapse of herpes, indinol

Врачи разных специальностей в своей деятельности постоянно сталкиваются с заболеваниями, вызываемыми вирусами семейства Herpesviridae: вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), варицелла зостер, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр, человеческими герпес-вирусами 6-го и 7-го типов, а также недавно открытым герпес-вирусом 8-го типа, ассоциированным с саркомой Капоши. Они широко распространены в популяции и могут поражать почти все органы и системы человека, вызывая латентную, острую и хроническую рецидивирующую инфекцию.

Наиболее распространенной среди них является ВПГ-инфекция. Только в США ежегодно регистрируется 98 млн случаев лабиального герпеса и 8,5-9 млн случаев рецидивирующего генитального герпеса [1]. В Англии антитела к ВПГ-2 обнаруживают у 80% проституток и у 60% лиц из низшего социально-экономического слоя [11]. В целом за рубежом уровень заболеваемости ВПГ инфекцией оценивается в 80 – 200 случаев на 100 000 населения; в нашей стране (в условиях недостаточной регистрации и учета этой инфекции) – в 10,8 – 16 случаях на 100 000 населения [6, 8].

Особое место среди ВПГ-инфекций занимает генитальный герпес – одно из наиболее распространенных заболеваний, передаваемых половым путем. Это обусловлено как ростом заболеваемости с поражением наружных половых органов и слизистых оболочек полости рта и ануса, так и распространением бессимптомных и недиагностированных случаев инфекции, что приводит к развитию иммунодефицита, хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов, оказывает негативное влияние на детородную функцию женщин и мужчин, вызывает патологию беременности, плода, новорожденного [7].

Важным аспектом ВПГ-инфекции является и ее онкогенный потенциал. Так, ВПГ-2 является кофактором развития дисплазии и рака шейки матки [2], этиологически агентом которых признаны вирус папилломы человека ВПЧ-16, ВПЧ-18 и ряд других типов ВПЧ [3].

Интересно, что ВПГ-1 и ВПГ-2 способны после первичного инфицирования устанавливать состояние латентности в организме, г. е. персистенции в инфицированных клетках в отсутствие вирусной репликации и практически без экспрессии вирусных белков, которые могли бы стать мишенями для иммунного ответа или лекарственных препаратов. Геномы герпес-вирусов персистируют в нейронах, находящихся в герминальной стадии дифференцировки и не способных к делению. В таких клетках концентрация нуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК, невысока. Поэтому для успешной реактивации в этих клетках герпес-вирусы иницируют синтез ферментов, увеличивающих поставку молекул предшественников, которые требуются для синтеза вирусной ДНК.

К этим ферментам относятся рибонуклеотидредуктаза и тимидинкиназа (ТК), которая фосфорилирует гуанидин и другие нуклеозиды до их монофосфатных производных.

Именно вирусные ТК могут служить потенциальными мишенями для противовирусной терапии. При этом более широкая субстратная специфичность придает им способность в отличие от клеточных ТК фосфорилировать помимо естественных субстратов и такие синтетические нуклеозидные аналоги, как ацикловир, ганцикловир.

В результате после проникновения в клетки, зараженные вирусом герпеса и активно синтезирующие вирус специфические ферменты, антигерпетические препараты фосфо-

рилируются под действием вирусных ТК до их монофосфатов. Затем клеточные ферменты фосфорилируют монофосфаты до дифосфатов и фармакологически активных трифосфатных производных, которые способны блокировать репликацию вирусной ДНК и ингибируют вирусную ДНК-полимеразу. Таким образом, противовирусная активность таких известных лекарственных препаратов, как ацикловир, ганцикловир, валтрекс, и других реализуется в клетке при участии вирусного фермента ТК. Появление этих препаратов в медицинской практике произвело настоящую революцию в лечении ВПГ-инфекции. Однако их широкое использование с неизбежностью привело к появлению резистентных штаммов вируса ВПГ [4].

Первое описание резистентности ВПГ к ацикловиру относится к 1982 г. К настоящему времени установлено, что наиболее часто развитие устойчивости к препарату связано с мутациями в гене вирусной ТК, которые приводят к потере или ослаблению функционально активного фермента. В этих случаях первый этап фосфорилирования нуклеозидов становится невозможным либо его эффективность недостаточна для реализации противовирусного действия.

Клинически развитие резистентности проявляется в снижении эффективности проводимой терапии, увеличении числа рецидивов, несмотря на длительное супрессивное противовирусное лечение.

В настоящее время проблема лекарственной терапии герпес-вирусных инфекций, вызванных мутантными формами вирусов, является исключительно важной практической задачей.

Один из путей решения этой проблемы – комбинированное лечение резистентных форм ВПГ-инфекции лекарственными средствами с различными механизмами противовирусной активности. В частности, представляется целесообразным присоединение к стандартной противовирусной терапии (например, ацикловиром или валтрексом) препарата, стимулирующего апоптоз вирусинфицированных клеток.

В качестве такого препарата можно рассматривать индинол, разработанный компанией «Миракс-Фарма» на основе субстанции индол-3-карбинола, содержащегося в растениях семейства крестоцветных. Недавно было установлено, что индол-3-карбинол, наряду с противоопухолевой и антиэстрогенной активностью, обладает противовирусной *in vivo*. При этом в качестве моделей были использованы клеточные линии человека и обезьян, которые заражали ВПГ-1 и ВПГ-2. Результаты экспериментов превзошли все ожидания: в 99% случаев размножение ВПГ прекратилось [4].

Детальное исследование механизмов действия индол-3-карбинола позволило установить, что он обладает выраженным проапоптотическим действием [9]. Оказалось, что индол-3-карбинол индуцирует в клетках процессы апоптоза – программируемой клеточной гибели [12]. Мишенями для данного соединения являются клетки со стрессовым метаболизмом, а именно опухолевые клетки или клетки, инфицированные ВПГ. При этом не наблюдается какой-либо специфичности действия индол-3-карбинола в отношении типов ВПГ, поскольку мишенью является инфицированная клетка, а не он сам.

С учетом этих данных можно было ожидать положительного эффекта от лечения индинолом герпес-вирусных инфекций [3]. Более того, о способности индинола подавлять репродукцию вирусов, устойчивых к ацикловиру, свидетельствовали и наши предварительные данные [5].

Важный аргумент в пользу целесообразности применения индинола при вирусных инфекциях состоит в том, что индол-3-карбинол индуцирует экспрессию рецепторов интерферона γ (ИФН- γ), повышая чувствительность клеток к противовирусному и противоопухолевому действию эндогенного ИФН- γ [10].

Ниже приводим два случая успешного лечения индинолом больных с рецидивирующей герпетической инфекцией полости рта и ягодицы.

Больная И., 25 лет, поступила в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского 27.08.04 с жалобами на болезненные высыпания, зуд и жжение в полости рта, снижение аппетита, головную боль, общую слабость, болезненные менструации, выделения из половых путей, ощущение дискомфорта в области гениталий, дизурию.

Больна около года, когда впервые в полости рта у уздечки языка появились изъязвления, сопровождающиеся вначале жжением, затем болью. Обратилась к врачу и с диагнозом герпетической инфекции полости рта получала терапию валтрексом, лейкоинфероном, спреем «Эпиген» — эффект был незначительным и вскоре сменился выраженным обострением с повышением температуры тела до 38 – 39°C. В декабре 2003 г. методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в материале из полости рта были обнаружены ВПГ-1 и ВПГ-2. Повторно получала противо-

герпетическую терапию зовираксом, иммуномаксом, полоскания полости рта 0,001% раствором мирамистина – без эффекта. В дальнейшем патологический процесс непрерывно рецидивировал, несмотря на прием внутрь валтрекса. К моменту госпитализации в клинику масса тела снизилась на 6 кг.

Половая жизнь с 14 лет, замужем, предохранение – гормональная контрацепция. Беременностей не было. Практикует орально-генитальные контакты. Страдает хроническим тонзиллитом в течение 3 лет, лечение не проводилось.

При осмотре слизистая оболочка зева и полости рта гиперемирована, в области твердого неба, подъязычной области, уздечки языка эрозии диаметром от 0,2 до 2 см с белесоватым налетом на поверхности и участками отслойки эпителия по периферии; подчелюстные лимфатические узлы справа 3 x 2 см, слева 1,5 x 2 см упруго-эластической консистенции, безболезненные.

Наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу, губки уретры гиперемированы, отечны, уретра при пальпации мягкая, безболезненная, отделяемое после массажа слизистое.

При осмотре в зеркалах шейка матки цилиндрической формы, зев щелевидный, гиперемирован, выделения из зева мутные, сукровичные.

Тело матки по средней линии, подвижное, безболезненное. Придатки пальпируются с обеих сторон, увеличенные, отечные, чувствительные. Отмечается наличие спаечного процесса в малом тазу (преимущественно справа).

УЗИ матки. Размеры: длина 60 мм, толщина 49 мм, ширина 61 мм, структура неоднородная, эхогенность средняя, контуры матки четкие, ровные.

Общий анализ крови и мочи без патологии. В мазках из уретры, цервикального канала и влагалища смешанная флора, лейкоциты 20 – 25 в поле зрения.

В мазке по Граму из влагалища: лейкоциты 15 – 20 в поле зрения, эпителиальные клетки в большом количестве, «ключевые клетки», общее количество микроорганизмов большое, доминирующие морфотипы – *G. vaginalis* и храмположительные/грамотрицательные палочки. pH вагинального отделяемого 4,5, аминный тест положительный. Культуральное исследование материала из влагалища: *G. vaginalis* 10⁷ КОЕ/мл, *Bacteroides* 10⁵ КОЕ/мл, *E. coli* 10⁵ КОЕ/мл, *Lactobacillus* 10⁴ КОЕ/мл. Культуральное исследование материала из цервикального канала и уретры: *M. hominis* 10⁵ КОЕ/мл. При методе ПЦР обнаружены *G. vaginalis* > 10 КОЕ/мл, *Lactobacillus* < 10⁵ копий/мл, *Fuso-bacterium* > 104 копий/мл. Методом ПЦР из цервикального канала, уретры, ротоглотки выявлены *S. trachomatis*, из цервикального канала – *M. hominis*.

Диагноз: рецидивирующий герпетический стоматит; хронический хламидийный цервицит, уретрит, фарингит; микоплазменная генитальная инфекция; бактериальный вагиноз, хронический сальпингоофорит.

Больной проведено комплексное лечение. По поводу герпетической инфекции назначены валтрекс внутрь по 500 мг 2 раза в день 10 дней, затем по 500 мг 1 раз в день, индинол внутрь по 200 мг 2 раза в день в течение 3 мес. На первом этапе терапии урогенитального хламидиоза, микоплазмоза и бактериального вагиноза получала спринцевания влагалища 0,01% раствором мирамистина 2 раза в день 10 дней, ректальные свечи «Виферон» по 1 000 000 МЕ 2 раза в день 10 дней, вобэнзим по 5 таблеток 3 раза в день 20 дней, вагинальные тампоны с гелем целебной грязи «Баллоне» (курс из 12 процедур через день), полоскание ротовой полости и горла 0,01% раствором мирамистина 2 раза в день в течение 14 дней и экстрактом на основе целебной грязи «Баллоне» (курс из 12 процедур через день) с целью лечения хламидийного фарингита. Через 7 дней после начала местного лечения назначены азитрал по схеме пульс-терапии по 1 г в 1, 7, 14-е сутки (на курс 3 г), тиберал по 500 мг 2 раза в день 5 дней. На втором этапе терапии получала ацилакт по 1 вагинальной свече на ночь в течение 10 дней.

Рекомендованы обследование и лечение полового партнера, исключение половых контактов без презерватива (до отрицательных результатов контроля у обоих половых партнеров).

После 3-х-месячного курса терапии индинолом жалоб не предъявляла. Высыпания в полости рта и зеве регрессировали. При осмотре половых органов слизистая вульвы и наружного отверстия уретры бледно-розового цвета; при осмотре в зеркалах патологии не выявлено; при бимануальном осмотре: тело матки по средней линии, подвижное, безболезненное, придатки не пальпируются, безболезненные. В мазке по Граму из влагалища: лейкоциты 3–5 в поле зрения, эпителиальные клетки в умеренном количестве, общее количество микроорганизмов умеренное, доминирующие морфотипы – *Lactobacillus* и храмположительные и грамотрицательные палочки. pH вагинального отделяемого 4,5, аминный тест отрицательный.

При исследовании материала из цервикального канала, уретры, ротоглотки методом ПЦР *S. trachomatis* и *M. hominis* не обнаружены.

Муж пациентки в период ее лечения получил комплексную терапию по поводу хронического хламидийно-микоплазменного простатита.

При осмотре пациентки через 2 года после окончания лечения рецидива не было.

Больной Ш., 35 лет, обратился в МОНИКИ им М. Ф. Владимирского 25.03.05 с жалобами на сопровождающиеся жжением и болью высыпания в области правой ягодицы. Болен в течение 5 лет, когда впервые после переохлаждения появились пузырьки на красной кайме губ. Ничем не

лечился, высыпания разрешались самостоятельно в сроки от 3 до 7 дней. Рецидивы по 1 – 2 в месяц, но в течение 2 лет стали возникать в области правой ягодицы. Лечился по этому поводу валтрексом в течение последних 10 мес, однако рецидивирование процесса не прекратилось.

Из сопутствующих заболеваний отмечает хронический простатит, по поводу которого неоднократно получал курсы антибиотикотерапии, массаж предстательной железы, физиотерапию.

При осмотре в области правой ягодицы на фоне гиперемии группа пузырьков диаметром от 2 до 7 мм с серозно-гнойным содержимым, покрывка пузырьков плотная (рис. 1). Наружные половые органы сформированы правильно; рост волос по мужскому типу. Губки уретры гиперемированы, отечны, свободных выделений нет. Моча в 1-й порции светлая с наличием нитей, во 2-й порции светлая, прозрачная. При пальпации придатки яичка без инфильтративных изменений, безболезненные. Предстательная железа в форме каштана, консистенция упруго-эластическая, правая доля в верхнем участке увеличена, границы железы в этом месте нечеткие, продольная бороздка выражена плохо, имеется болезненность в проекции семенного бугорка. Справа от предстательной железы пальпируется безболезненный тяж гестоватой консистенции.

При УЗИ обнаружены увеличение предстательной железы в объеме, а также участки повышенной эхогенности.

В секрете предстательной железы лейкоциты 30 – 50 в поле зрения, лецитиновые зерна в небольшом количестве.

В мазках из уретры лейкоциты 20 – 30 в поле зрения, эпителиальные клетки в большом количестве. При методе ПЦР в материале из уретры выявлены *S. trachomatis*.

После проведения тотальной уретроскопии установлен диагноз рецидивирующего герпеса в области правой ягодицы, хронического тотального хламидийного уретрита (мягкий инфильтрат передней уретры, липреит, морганит, катаральный коликулит), хронического паренхиматозного простатита, хронического правостороннего везикулита.

Больному проведено следующее комплексное лечение: азитрал по схеме пульс-терапии 1 г в 1, 7, 14-й день (3 т), инстилляции уретры 0,01% раствором мирамистина 15 дней, ректальные свечи «Виферон» по 1 000 000 МЕ 2 раза в день 10 дней, вобэнзим по 5 таблеток 3 раза в день 20 дней, ректальные тампоны с гелем целебной грязи «Баллоне» (курс из 12 процедур через день); массаж предстательной железы и семенных пузырьков, 15 сеансов; физиотерапия предстательной железы на аппарате «Интрамаг», 12 сеансов. По поводу рецидивирующей герпетической инфекции получал внутрь валтрекс по 500 мг/сут на фоне индинола внутрь по 200 мг 2 раза в день в течение 3 мес.

В результате терапии наступило клиническое выздоровление (рис. 2). Рецидивов герпетической инфекции в сроки наблюдения до 2,5 лет не отмечено.

Приведенные наблюдения свидетельствуют о целесообразности применения в комплексном лечении рецидивирующей герпетической инфекции наряду с циклическими нуклеозидами (валтрекс) иммуностропного препарата индинол, а также терапии сопутствующих очагов хронической бактериальной инфекции: хламидийного фарингита при рецидивирующем герпетическом стоматите и хламидийного простатита при рецидивирующем герпесе ягодицы (при котором депо ВПГ, как и при генитальном герпесе, являются сенсорные ганглии люмбосакрального отдела позвоночника).

Изучение эффективности индинола при рецидивирующем герпесе продолжается.

Литература

1. Неизвестная эпидемия (патогенез, диагностика, клиника, лечение) / Абазова Ф. И., Безух С. М., Борисенко К. К. и др. — Смоленск, 1997
2. Исакова В. А., Чайцев В. Г. Урогенитальная герпесвирусная инфекция Под ред. Е. В. Соколовского, Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция – СПб., 2000 – С. 75 – 182.
3. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки – М... 2004
4. Киселев О. И., Виноградов Т. Р. и др. Герпесвирусные инфекции: лекарственные препараты и ПЦР-мониторинг терапии — СПб, 1999.
5. Молочков В. А., Киселев В. К., Рудых К. В., Щербо И. В. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей – М., 2004.
6. Семенова Т. Б. Простой герпес: клиника, диагностика, лечение, профилактика (клинико-лабораторное исследование): Автореф дис. . д-ра мед наук – М, 2000.
7. Семенова Т. Б., Молочков В. А. // Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В. А. Молочкова, О. Д. Иванова. В. В. Чеботарева – М, 2004 – С. 516 – 564.
8. Тихонова Д. И. // Забол., перед. пол. путем – 1997 – № 4 – С. 22 – 26.
9. Bell M.C., Crowley-Nowick P., Bradlow P. L. et al // Gynecol Oncol – 2000. – Vol. 78 – P 123 – 129
10. Chatterji U, Riby I. E. et al // Carcinogenesis – 2004 – Vol. 25. – P. 1119 – 1128
11. Corey L., Mindel A., Fife K. H. et al // Sex Transm Dis. – 1985. – Vol. 12. – P. 215 – 218
12. Da-Zhi Chen, Aubom K. I., Timothy H. // J Nutr – 2001 – Vol. 131. – P. 3294 – 3302