

## К эффективности Индинола при генитальном герпесе

**В.А. Молочков, Т.Б. Семенова, Е.В. Балюра, А.Е. Гущин**, отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

В последние годы отмечается нарастание резистентных штаммов вируса простого герпеса (ВПГ) к циклическим нуклеозидам – Ацикловиру, Ганцикловиру, Валтрексу, что проявляется в снижении эффективности проводимой терапии, увеличении частоты рецидивов, несмотря на длительное супрессивное противовирусное лечение [3].

В этой связи следует отметить, что для достижения более выраженного терапевтического эффекта, предотвращения появления резистентных штаммов ВПГ, а также снижения частоты и продолжительности рецидивов заболевания все чаще используются противогерпетические препараты с различным механизмом действия. Так, Г.И. Мавров и соавт. (2007) отметили высокую эффективность лечения генитального герпеса (ГГ) (с нормализацией иммунных показателей и снижением продолжительности рецидива заболевания) при применении в комбинации с Ацикловиром (внутри по 800 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней) индуктора интерферона Кагоцела. По данным И.Ф. Баринского и соавт. (2007), эффективность лечения рецидивирующего ГГ со снижением частоты рецидивов и увеличением продолжительности межрецидивного периода повышается при комплексном применении интерферонов и их индукторов с герпетической вакциной Витагерповак [1]. Мы с успехом проводили комплексную терапию рецидивирующего генитального герпеса с использованием, наряду с Ацикловиром или Валацикловиром, препарата Индинол®, стимулирующего апоптоз инфицированных ВПГ клеток [6].

Пример эффективного применения препарата Индинол® в комплексном лечении хронического бактериально-герпетического уретропростатита, хронического левостороннего эпидидимита – с помощью ПЦР в реальном времени отмечена эрадикация ВПГ-2 в секрете предстательной железы и эякуляте.

Индинол® разработан на основе субстанции индол-3-карбинола, которая содержится в растениях семейства крестоцветных. Исследования противовирусной активности Индинола *in vitro* показали, что, не обладая прямым ингибирующим эффектом в отношении герпесвирусов, он прекращает размножение ВПГ-1 и ВПГ-2, в том числе и устойчивых к Ацикловиру, путем выраженного проапоптотического эффекта [2, 10, 12]. Таким образом, мишенью для индол-3-карбинола является инфицированная клетка, а не сам вирус. Другой аргумент в пользу целесообразности применения Индинола при вирусных инфекциях состоит в том, что индол-3-карбинол индуцирует экспрессию рецепторов ИФН- $\gamma$  [11], повышая чувствительность клеток к противовирусному и противоопухолевому действию эндогенного интерферона  $\gamma$ . Именно эти данные позволили нам ожидать, а затем и получить положительный эффект при лечении Индинолом больных не только рецидивирующим ГГ, но и обусловленными ВПГ тяжелыми дерматозами, такими как эксудативная эритема и герпетическая экзема Капоши, развившимися у больных, получавших лечение преднизолоном по поводу буллезного пемфигоида Левера [7].

Ниже приводим случай эффективного применения Индинола в комплексной терапии ГГ, протекавшего в форме хронического уретропростатита и хронического эпидидимита.

### Клиническое наблюдение

*Больной М.*, 32 лет, обратился в Клинику дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 22.11.2007 г. с жалобами на зуд и жжение в уретре, периодически возникающие боли внизу живота. Болен в течение двух лет, с тех пор, когда

впервые после переохлаждения появились зуд и слизистые выделения из уретры, боли внизу живота, усиливающиеся после полового акта. По этому поводу обратился к венерологу по месту жительства – был установлен диагноз: хронический хламидийный уретропростатит. Получал лечение: Сумамед 0,25 г 4 раза в день (три цикла с интервалом в 7 дней); Полиоксидоний по 6 мг внутримышечно 2 раза в неделю, на курс 10 инъекций; Эскузан внутрь по 15 капель 3 раза в день до еды 30 дней; массаж предстательной железы через день №10, ректальные свечи с ихтиолом, магнитотерапию предстательной железы на аппарате «Пульсар» (№10). После лечения произошла элиминация *Chlamydia trachomatis*, но периодический зуд в уретре и боли внизу живота (особенно после полового акта) сохранялись. По этому поводу неоднократно лечился у урологов и венерологов: получал различные антибиотики (Доксициклин, Вильпрафен, Кларитромицин, Таривид, Абактал) продолжительностью от 7 дней до 2 мес; свечи Виферон; инстилляции уретры 0,5% нитратом серебра, физиотерапию на область предстательной железы (динамические токи на аппарате «Тонус-2»; гальванизацию и электрофорез новокаина на аппарате «Лотос-1»; амплипульстерапию на аппарате «Стимул-1»; УВЧ-терапию на аппарате «Импульс-2»). Эффект от лечения отсутствовал или был частичным и непродолжительным.

Не женат. Часто менял половых партнеров; практикует незащищенный оральный и анальный секс. В течение 10 лет страдает рецидивирующим лабиальным герпесом, а на протяжении последних двух лет – рецидивирующим генитальным герпесом. По этому поводу неоднократно получал Ацикловир, Валтрекс (внутри по 7-10 дней); рецидивы возникали каждые 1-3 мес. В последние 1,5 года неудачи в лечении воспаления предстательной железы и рецидивирующего генитального герпеса привели к выраженному психологическому дискомфорту, что негативно влияло на социальную и сексуальную (снижение эрекции, притупление оргазма) жизнь пациента.

При осмотре наружные половые органы сформированы правильно, рост волос по мужскому типу. Губки уретры отечны, склеены, уретра при пальпации умеренно уплотнена, безболезненна, свободных выделений нет. Моча в I порции светлая, с наличием нитей; II порция светлая, прозрачная. Предстательная железа в форме каштана, упруго-эластической консистенции, левая доля в верхнем полюсе увеличена, поверхность ее бугристая, а границы в этом месте сглажены; продольная бороздка сглажена, болезненна при пальпации в проекции семенного бугорка; семенные пузырьки не пальпируются. В области хвоста левого придатка яичка пальпируется слегка болезненный инфильтрат упруго-эластической консистенции диаметром 0,7 см.

При УЗИ обнаружены увеличение предстательной железы в объеме и участки повышенной эхогенности. В секрете предстательной железы количество лейкоцитов повышено до 50 в поле зрения, лецитиновые зерна в небольшом количестве.

В уретральном отделяемом – лейкоциты до 25 в поле зрения, клетки эпителия, слизь в значительном количестве. Четырехстаканная проба: в I порции «хлопья» в виде запятых, оседающие на дно стакана; II порция – прозрачная; в III порции мочи после массажа предстательной железы культурально обнаружен рост *E. coli* 10<sup>5</sup> КОЕ/мл, в секрете предстательной железы – лейкоциты до 30 в поле зрения, лецитиновые зерна в небольшом количестве.

По данным урофлуорометрии:  $Q_{max}$  1,5 мл/с, RU – 18 мл (УЗИ). По данным ТРУЗИ: предстательная железа величиной 30 × 22 × 36 мм, объем – 13,5 см<sup>3</sup>, эхогенность ее понижена за счет выраженной диффузной воспалительной инфильтрации в периуретральном и перивезикальном отделах. Структуры железы неравномерные за счет единичных гипозоногенных включений неправильной формы величиной до 2 мм. В периуретральном отделе – единичные щелевидные гипозоногенные включения в правой и левой долях и в заднем отделе. Семенные пузырьки не изменены.

Заключение: ультразвуковые признаки хронического простатита с выраженными воспалительными изменениями и псевдомикробными абсцессами.

Диагностика герпесвирусной инфекции проводилась методом ПЦР в реальном времени с помощью тест-системы «Амплиценс HSV 1,2-FRT» (производства ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), позволяющей выявлять ДНК ВПГ и определять типы вируса: ВПГ-1 и ВПГ-2. В качестве клинического материала были исследованы: отделяемое уретры, осадок 1-й порции мочи, секрет предстательной железы и эякулят. В результате исследования была обнаружена ДНК ВПГ-2 в секрете предстательной железы и эякулята. Несмотря на то, что ПЦР-исследование выполнялось в качественном формате, анализ динамики накопления флуоресцентного сигнала, свидетельствующий о накоплении специфических продуктов ДНК ВПГ-2 в процессе ПЦР, показал, что концентрация вируса в эякуляте была выше, чем в секрете предстательной железы как минимум в 10 раз.

Диагноз, установленный после проведения сухой тотальной уретроскопии: хронический уретрит (переходный инфильтрат передней уретры, литтреит, морганиит, интерстициальный колликулит), хронический паренхиматозный простатит, хронический левосторонний эпидидимит, вызванные сочетанной инфекцией вируса герпеса и кишечной палочки.

Получал лечение: Вильпрафен внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней; инстилляции уретры соком каланхоэ пополам с 0,5% раствором новокаина ежедневно 25 дней, ректальные свечи с ихтиолом 30 дней; Вобэнзим по 5 табл. 3 раза в день 20 дней; массаж предстательной железы №15; физиотерапия предстательной железы на аппарате «Интрамаг» – 12 сеансов. По поводу рецидивирующей герпетической инфекции получал внутрь Валтрекс по 500 мг/сут в течение 10 дней на фоне приема Индинола® (внутри по 400 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней).

В результате лечения наступило клиническое выздоровление, причем симптомы заболевания исчезли на 8-й день лечения.

При контрольном ПЦР-исследовании ДНК ВПГ-2 не обнаруживалась ни в одном из типов клинического материала (уретра, секрет предстательной железы, эякулят). При посеве I-III порций мочи: *Bacteroides* 103 КОЕ/мл, *E. coli* 103 КОЕ/мл, *M. hominis* 103 КОЕ/мл, *Fusobacterium* < 104 копий/мл. ТРУЗИ предстательной железы без признаков воспаления. На 25-й день лечения по данным урофлуорометрии  $Q_{\max}$  22 мл/с, RU – 0 мл (УЗИ). Инфильтрат в хвостовой части левого придатка разрешился.

Рецидива герпетической инфекции в течение двух лет после лечения не отмечено.

Приведенный случай является примером бактериального (обусловленного *E. coli*) уретрита (хронического торпидного тотального), осложненного литтритом, морганиитом, интерстициальным колликулитом, хроническим бактериально-герпетическим простатитом и левосторонним хроническим герпетическим эпидидимитом. Заболевание протекало без характерных для ГГ сгруппированных пузырьковых элементов. При этом больной часто практиковал незащищенные орогенитальные контакты, при которых частота выявления ВПГ-1 и ВПГ-2 достоверно повышается, по сравнению с другими видами сексуальной практики [4].

Особенность настоящего случая, заключающаяся в наличии у больного хронического герпетического простатита и хронического герпетического эпидидимита, но без обнаружения с помощью ПЦР в реальном времени ВПГ в уретре, еще ждет своего объяснения. В то же время о подобных случаях сообщалось и ранее. В частности, об обнаружении при хроническом простатите ВПГ-2 только в клетках предстательной железы и/или ее секрете при их отсутствии в материале из уретры и/или моче [13, 15-17].

Как известно, существующие методы лечения герпетической инфекции позволяют лишь купировать рецидивы заболевания, но не ликвидируют герпетическую инфекцию [5], тогда как назначение Индинола привело к эрадикации ВПГ-2.

## Литература:

1. Баринский И.Ф., Самойленко И.И., Зайцев А.В., Махмудов Ф.Р. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007; №1: 30-32.
2. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки.–М.: Димитрейд График групп, 2004.
3. Киселев О.И., Виноградская Г.Р. и др. Герпесвирусные инфекции, лекарственные препараты и ПЦР-мониторинг терапии. – СПб., 1999.
4. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Климова Р.Р., Куц А.А. // Российский журнал кожных и венерических болезней. Прил.: Герпес. 2006; №2: 12-20.
5. Мавров И.И. Половые болезни.–М.: АСТ-ПРЕСС КНИГА, 2002.
6. Молочков В.А., Прокофьев А.А. // Российский журнал кожных и венерических болезней. Прил.: Герпес. 2008; №1: 47-50.
7. Молочков В.А., Чепик А.С. // Российский журнал кожных и венерических болезней. Прил.: Герпес. 2008; №2.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. С.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007.
9. Семенова Т.Б., Стоянов В.Б. // Рус. мед. журнал. 2001; №13-14: 20.
10. Bell M.C., Crowley-Nowick P., Bradlow H.L. et al. // Gynecol. Oncology. 2000; Vol. 78: 123-129.
11. Chatterji U., Riby J.E. et al. // Carcinogenesis. 2004; Vol. 25: 1119-1128.
12. Da-Zhi Chen, Auburn K.J., Timothy H. // Journal of Nutrition. 2001; Vol. 131: 3294-3302.
13. Deardourff S.L., Dewture F.A., Dryle D.M. et al. // J. Urol. 1974; Vol. 112: 126-127.
14. Deguchi T., Maeda S. // J. Urol. (Baltimore). 2002; Vol. 167: 1210-1217.
15. Morriseau P.M., Phillips C.A., Leadbetter G.W. // J. Urol. 1970; Vol. 103: 767-769.
16. Nielsen M.L., Vestergaard B.F. // J. Urol. 1974; Vol. 109: 1023-1025.
17. Oni A., Adu F.D., Ekweozor C.C. // Sex. Transm. Dis. 1994; Vol. 21: 187-190.