

# Терапия рецидивирующей герпес-вирусной инфекции: стандартные подходы и новые перспективы

И.Н.Зуйкова<sup>1</sup>, А.Е.Шульженко<sup>2</sup>, Р.В.Щубелко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва;

<sup>2</sup>ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

**Ш**ирокое распространение хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции (ХРГВИ) среди сексуально активного населения часто связано с неадекватной и несвоевременной диагностикой, непониманием патогенеза заболевания и, соответственно, несовершенством предлагаемых схем лечения. Способность вируса простого герпеса (ВПГ) к длительному персистированию в организме приводит к снижению иммунной защиты, нарушению кооперации разных звеньев противовирусного ответа. ХРГВИ – это иммунологическая проблема, которая требует применения иммунотропных препаратов, что является патогенетически обоснованным средством повышения эффективности лечения таких пациентов. В ГНЦ «Институт иммунологии» проводилось исследование клинической эффективности комплексной терапии иммуномодулятором Полиоксидонием (форма выпуска – свечи) пациентов с ХРГВИ на фоне базисной терапии ациклическими нуклеозидами и оптимизация схем применения этого иммуномодулятора у данной категории больных.

В настоящее время генитальная форма герпес-вирусной инфекции (ГВИ) считается наиболее распространенным заболеванием, передаваемым половым путем. Клинические проявления генитальной герпеса наблюдаются у 20% сексуально активного населения, тогда как более чем в 84% случаев это заболевание остается нераспознанным. Основными факторами распространения ГВИ являются бессимптомное выделение вируса и неадекватная диагностика заболевания. ГВИ может стать причиной нарушения репродуктивной функции, невынашивания беременности, преждевременных родов и патологии плода. Поэтому генитальный герпес продолжает оставаться проблемой здравоохранения как в развивающихся, так и в развитых странах [1–3].

Взаимодействие между вирусом и организмом человека является решающим этапом в развитии течения ГВИ. Изучение врожденных и специфических механизмов защиты помогает понимать и предупреждать развитие тяжелой системной инфекции. Первая линия защиты представлена врожденными факторами: клетки моноцитарно-макрофагального ряда, естественные киллеры, система комплемента. Эти факторы вступают в действие с первых дней контакта с вирусными антигенами [4, 5].

Макрофаги, благодаря способности к фагоцитозу и презентации вирусных антигенов, обеспечивают внешнюю противовирусную резистентность – инактивируют внеклеточно расположенные вирусы и разрушают инфицированные клетки. Полиморфно-нуклеарные лейкоциты ограничивают пенетрацию ВПГ в сенсорные ганглии и участвуют в его элиминации. Моноциты периферической крови человека могут в течение 30 мин захватить до 25% вирусных частиц. Присоединение опсонизирующих антител и комплемента значительно усиливает этот процесс. Система комплемента обладает выраженной вируснейтрализующей активностью и способна усиливать антителозависимый лизис инфицированных клеток [6].

При формировании иммунного ответа деятельность макрофагов модулируется цитокинами, в частности, интерферонами (ИФН) и фактором некроза опухоли (ФНО). Кроме того, под влиянием вируса макрофаги сами секретируют провоспалительные цитокины (ИФН- $\alpha/\beta$ , интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) и оксид азота, которые играют важную роль в первичной защите. Продукция и секреция провоспалительных цитокинов относятся к самым ранним событиям при ГВИ, сопутствующим взаимодействию микроорганизмов с клетками моноцитарно-макрофагального ряда. Этот

ранний неспецифический ответ влияет на последующий специфический иммунный ответ.

При ГВИ стимулируется секреция целого ряда цитокинов разными клетками-продукентами. Так, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  – обладают защитным эффектом, способствуют развитию воспалительной реакции и клеточного иммунного ответа (CD8+ цитотоксического); ИЛ-4 и ИЛ-10 уменьшают воспалительную реакцию и вместе с тем способствуют репликации вируса; ИЛ-12 и ИЛ-18 защищают клетки от острой ГВИ, способствуют развитию Th1-зависимого специфического противовирусного ответа за счет усиления синтеза ИФН- $\gamma$ . Следовательно, ИЛ-12 и ИЛ-18, вырабатываемые в основном макрофагами, действуют синергично, усиливая синтез ИФН- $\gamma$ . Эти цитокины совместно с ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  являются основными в реакциях врожденного (первичного) иммунного ответа на вирусную инфекцию, подавляют репликацию и ускоряют клиническое выздоровление [7, 8].

Естественные киллеры (НК) являются одним из важных факторов естественной врожденной резистентности. Для реализации цитотоксической реакции НК-клеткам не требуется распознавать специфические антигены. Это одно из преимуществ быстрого цитолиза, осуществляемого НК-клетками по отношению к ВПГ-инфицированным мишеням. Активаторами НК являются преимущественно ИФН- $\alpha$ . Также регуляторами функции НК являются ИЛ-2, ИЛ-15. НК лизируют клетки, инфицированные любыми вирусами. Наряду с этим вирусы повышают цитотоксичность нормальных киллеров. При активации инфекционного агента клетки-киллеры скапливаются в местах поражения и действуют в качестве факторов местного иммунитета. Их роль особенно велика в раннем периоде инфицирования – они

ИММУНОМОДУЛЯТОР ДЕТОКСИКАНТ АНТИОКСИДАНТ

# Полиоксидоний®

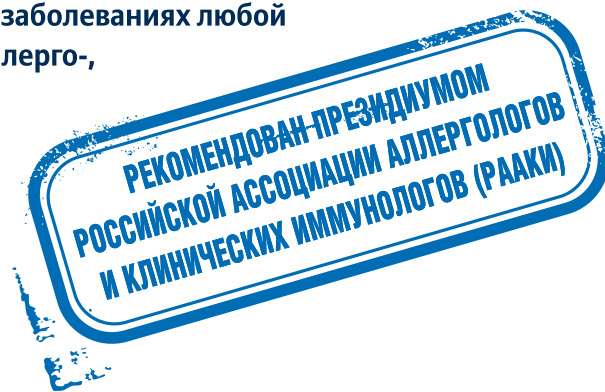
Азоксимера бромид



ЗДОРОВЫЙ  
ИММУНИТЕТ –  
СКАЖИ  
БОЛЕЗНЯМ  
НЕТ!

## ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ<sup>1</sup>

- Многогранное терапевтическое действие
- Возможность применения при разных сопутствующих заболеваниях любой стадии и степени тяжести, в том числе у пациентов с аллерго-, аутоиммунной и онкопатологией
- Не влияет на нормальные показатели иммунитета<sup>2</sup>
- Однократный суточный прием<sup>3</sup>
- Хорошая совместимость с другими лекарственными препаратами
- Побочное действие не выявлено<sup>3</sup>



1. Булгакова В.А. Российский Аллергологический Журнал, № 3, 2014

2. Письмо РААКИ

3. Инструкция по медицинскому применению препарата

ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории вагинальные и ректальные 6 мг и 12 мг. МНН: Азоксимера бромид. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Полиоксидоний обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия Полиоксидония является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования. Полиоксидоний восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях. Наряду с иммуномодулирующим действием, Полиоксидоний обладает выраженной дезинтоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Применение Полиоксидония на фоне вторичных иммунодефицитных состояний позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков, удлинить срок ремиссии. Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает алергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия. ФАРМАКОКИНЕТИКА Полиоксидоний в суппозиториях при ректальном введении обладает высокой биодоступностью (не менее 70%), достигая максимальной концентрации в крови через 1 час после введения. Период полураспределения - около 0,5 часа, период полужизимации - 36,2 часа. В организме гидролизует до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Кумулятивный эффект отсутствует. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ У взрослых и детей старше 6 лет в комплексной терапии для коррекции иммунной недостаточности: хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии, как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии; острых вирусных, бактериальных и грибковых инфекций; воспалительных заболеваний урогенитального тракта (в т.ч. уретрита, цистита, пиелонефрита, простатита, сальпингофорита, эндометрита, кольпита, цервикита, цервикоза, бактериальных вагинозов, в том числе и вирусной этиологии); для снижения нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов. В виде монотерапии: для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции; для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекций; для коррекции вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ Индивидуальная повышенная чувствительность. Беременность, период лактации (клинический опыт применения отсутствует).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Острая почечная недостаточность. СТАНДАРТНАЯ СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ по 1 суппозиторию 6 мг или 12 мг ректально или вагинально 1 раз в сутки ежедневно в течение 3-х дней, затем через день курсом 10-20 суппозиториями. При необходимости курс лечения повторяют через 3-4 месяца. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Не выявлено. ПЕРЕДОЗИРОВКА Не описана. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Полиоксидоний сочетается с многими лекарственными средствами, в том числе совместим с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами и цитостатиками. УСЛОВИЯ ОТПУСКА Без рецепта.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



НПО  
ПЕТРОВАКСФАРМ

РЕКЛАМА

Препараты будущего – сегодня

[www.polyoxidonium.ru](http://www.polyoxidonium.ru)

Телефон горячей линии:  
8 (495) 410-66-34

ограничивают и контролируют распространение вируса в первые часы и дни после заражения [9].

Очень важным показателем иммунного ответа при вирусных инфекциях является активность НК-клеток. При остром течении вирусной инфекции их активность резко повышается, а при хроническом течении функция НК снижается при повышении их общего количества, что является неблагоприятным прогностическим признаком. По данным литературы, цитотоксическая активность НК-клеток снижена приблизительно у 60% больных с манифестными формами ГВИ. Отмечены четкая тенденция к понижению цитотоксичности НК-клеток в среднем за 7 дней до очередного рецидива и последующее ее повышение в острый период ГВИ.

По данным А.А.Халдина [10], у больных наряду с адекватным ответом на активацию ГВИ по клеточному типу встречается парадоксальный тип, когда в ответ на обострение инфекции активируется гуморальное звено. Причем в 65% случаев иммунный ответ развивается по клеточному типу, в 25% – по гуморальному типу, а в 10% имеет место недифференцированный иммунный ответ.

Фаза позднего специфического воздействия начинается с переработки антигена и представления его макрофагами Т- и В-лимфоцитам с дальнейшей дифференциацией последних в плазматические антителообразующие клетки. Синтезирующиеся антитела обеспечивают связывание внеклеточного вируса. Типоспецифический иммунный ответ формируется в течение 14–28 дней после первого контакта клеток с антигенами ВПГ. Наиболее важную роль в формировании специфического иммунитета против герпес-вирусов играют высокоспециализированные Т-лимфоциты и специфические антитела иммуноглобулинов – IgM, IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>1</sub>. Антитела являются сильным механизмом связывания герпес-вирусов и наряду с другими факторами ограничивают их распространение с кровотоком и лимфотоком. Мишенью для антител является сам вирус или инфицированные клетки [1].

Нейтрализация вируса антителами препятствует его прикреплению к клетке и проникновению внутрь (эффект усиливается в присутствии комплемента). С помощью антител происходит опсонизация вируса, способствующая его фагоцитозу: иммунный комплекс, состоящий из вирусных частиц и антител, связывается с Fc-рецептором макрофага с последующим его фагоцитозом и

лизисом вируса. Вируснейтрализующие антитела действуют непосредственно на вирус, находящийся во внеклеточном пространстве (при распространении из одной клетки в другую). Однако ряд вирусов (в том числе вирусы герпеса) модифицируют антигены клеточных мембран и отпочковываются от них в виде инфекционных частиц, способных распространяться на соседние клетки, не встретившись с антителами (перемещаются по цитоплазматическим мостикам без контакта с циркулирующими антителами). В этом случае основную роль в защите играют клеточные механизмы, связанные с действием цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), Т-эффекторов и макрофагов.

Специфические CD4+ Т-лимфоциты выполняют несколько функций при ГВИ, одной из которых является клеточная цитотоксичность. Цитотоксические CD4+-лимфоциты способны уничтожать инфицированные эпителиоциты в присутствии ИФН-γ, эти клетки обнаруживаются на слизистой шейки матки и в области герпетических повреждений кожи. Кроме того, CD4+-лимфоциты играют важную роль в поддержке В-клеток и функций CD8+-лимфоцитов. Они распознают вирусный антиген с антигенами главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex – МНС) II класса и выделяют медиаторы, активирующие макрофаги.

Наиболее важной категорией цитотоксических клеток, уничтожающих вирионы, являются ЦТЛ, несущие рецептор CD8+. Благодаря специфическим CD8+ ЦТЛ происходит HLA-зависимое прямое разрушение инфицированных клеток и индуцированная антигеном продукция цитокинов, которые способны непосредственно воздействовать на инфицированные клетки или активировать макрофаги в зоне инфекционного процесса. Их активацию вызывают продукты генов МНС I класса, вирусы и опухолеспецифические антигены. Они способны разрушить все свободные вирионы, находящиеся в кровотоке, межклеточном пространстве, инфицированные клетки, кроме клеток ганглиев периферической нервной системы, являющихся резервуаром для ВПГ. CD8+ ЦТЛ появляются уже через 1–3 сут после инфицирования, их активность достигает максимума через неделю, а затем постепенно понижается [11].

Многочисленные данные указывают на то, что ИФН являются основными цитокинами в противовирус-

ном иммунном ответе, а также важным компонентом врожденного иммунитета, ограничивающим ГВИ. ИФН может полностью блокировать экспрессию вирусных генов в инфицированных клетках и даже регулировать фенотип дикого и мутантного типов ВПГ в условиях *in vivo*.

Действие ИФН-α и ИФН-β (т.е. ИФН 1-го типа) на иммунный ответ проявляется в усилении выработки некоторых цитокинов (в частности, ИЛ-1 и ИЛ-2), хотя в функциональном отношении ИФН часто выступают как их антагонисты. В достаточно высоких дозах ИФН-α и ИФН-β подавляют как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, однако в более умеренных концентрациях оказывают иммунорегуляторное действие.

ИФН-γ (ИФН 2-го типа) вносит более существенный вклад в иммунорегуляцию, чем ИФН 1-го типа. ИФН-γ вырабатывается активированными Th1 CD4+ Т-клетками, CD8+ Т-клетками, а также НК-клетками. Важнейшей функцией ИФН-γ является его участие в осуществлении взаимосвязей между лимфоцитами и макрофагами и в регуляции соотношения клеточной и гуморальной составляющих иммунного ответа. Продукция ИФН-γ Th1 и НК осуществляется благодаря стимуляции так называемыми ИФН-γ-индуцирующими цитокинами, такими как ИЛ-12, ИЛ-2 и ФНО-α. Кроме того, ИЛ-18, являясь потенциальным индуктором синтеза ИФН-γ, выступает в роли синергиста ИЛ-12, и оба этих цитокина лидируют в быстрой активации моноцит-макрофагальной системы посредством стимуляции выработки ИФН-γ, который участвует в быстром подавлении репликации ВПГ, как только последний реактивируется [7, 8].

Формирование противовирусного иммунитета происходит как при манифестном, так и при бессимптомном течении заболевания. При реактивации инфекции происходит повторный контакт с антигеном, в результате чего запускается описанный ранее комплексный иммунный ответ. В случае попадания в организм того же типа вируса, но с измененной антигенной структурой (новый штамм ВПГ), уже имеющийся противовирусный иммунитет активируется и блокирует вирионы факторами врожденной защиты (прежде всего интерферонами, естественными киллерами, макрофагами). Однако наработка антител, Т-специфических лимфоцитов начинается заново, только в более короткий срок – от 7 до 14 дней. Формирую-

щийся иммунитет направлен прежде всего на нейтрализацию и удаление из организма вируса, его антигенов и зараженных вирусом клеток.

Таким образом, формирование противовирусного ответа иммунитета при ГВИ является сложным и многокомпонентным процессом, в ходе которого может нарушаться кооперация различных звеньев, что необходимо учитывать при лечении больных. Также при лечении необходимо учитывать способность к длительному персистенции ВПГ в организме, что приводит к снижению противовирусной иммунной защиты.

Применение химиопрепаратов, влияющих на процессы репликации вирусной ДНК, для купирования и предупреждения рецидивов, является широко принятым и доступным способом. В настоящее время согласно международным стандартам лечения ГВИ препаратами выбора являются ациклические нуклеозиды: ацикловир, валацикловир, фамцикловир [12–15]. Однако прием этих препаратов не обеспечивает полной элиминации вируса из организма и не профилактирует развитие рецидивов [16]. Как было показано ранее, рецидивирующая ГВИ является иммунологической проблемой, что требует применения иммуотропных препаратов. Основанием для применения иммунотерапии является зависимость тяжести и частоты рецидивов от активности противовирусного иммунитета. Поэтому многие исследователи возлагают большие надежды на иммунотерапию, включающую иммуномодуляторы и вакцины. Использование иммуотропной терапии для лечения ХРГВИ разной локализации является патогенетическим обоснованным средством повышения эффективности лечения этих больных. Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с противовирусными средствами [17–19].

Полиоксидоний® (азоксимера бромид) – отечественный иммуномодулятор с широким спектром

фармакологического действия, не имеющий аналогов в мире. Основной механизм иммуномодулирующего действия Полиоксидония является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и НК, а также стимуляция антителообразования.

Полиоксидоний® – это водорастворимый полимер, молекула которого состоит из 1000 элементарных звеньев. В длинной полимерной цепи Полиоксидония имеется большое количество слабозаряженных групп (N-окисленные группы), которые обеспечивают высокую адсорбционную способность полимера. Каждая молекула Полиоксидония способна образовывать комплекс со множеством малых молекул и, в частности, с молекулами токсинов.

Препарат хорошо переносится, не обладает мутагенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия. При ректальном введении обладает высокой биодоступностью (не менее 70%), достигая максимальной концентрации в крови через 1 ч после введения. Период полураспределения – около 0,5 ч, период полуэлиминации – 36,2 ч. В организме гидролизуются до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Кумулятивный эффект отсутствует.

Опыт применения Полиоксидония с 1996 г. показал его высокую клиническую эффективность в комплексном лечении многих вторичных иммунодефицитных состояний, проявляющихся хроническими, рецидивирующими, вялотекущими инфекционно-воспалительными процессами разной локализации, в том числе в лечении вирусных инфекций.

**Целью** настоящего исследования стали определение клинической эффективности комплексной терапии Полиоксидонием пациентов с ХРГВИ на фоне базисной терапии ациклическими нуклеозидами

и оптимизация схем применения этого иммуномодулятора у данной категории больных.

## Материалы и методы

Исследование проводилось открытым методом у 30 пациентов с ХРГВИ. В состав исследуемых вошли пациенты (возрастной интервал от 18 до 65 лет) мужского и женского пола с установленным диагнозом ХРГВИ. К исследованию не допускались пациенты с гиперчувствительностью к Полиоксидонию и беременные женщины. Все пациенты, включенные в исследование, находились в периоде продрома или обострения не более 48 ч от момента появления высыпаний. Условием включения для женщин детородного возраста было соблюдение полноценной контрацепции. На предварительном этапе было сформировано две основные равнозначные группы пациентов по 15 человек (9 мужчин и 21 женщина). Контрольной группой послужили 10 пациентов (2 мужчин и 8 женщин) с диагнозом ХРГВИ, соответствующие критериям исследования (табл. 1). Пациенты, вошедшие в изучаемые группы, отбирались методом произвольной выборки при поступлении на амбулаторное лечение. У всех пациентов были жалобы на пузырьковые или эрозивные высыпания в области гениталий, зуд, жжение. До лечения всем пациентам проводилась диагностика методом полимеразной цепной реакции мазка из области высыпаний на ВПГ 1 и 2-го типа – положительный результат получен в 100%.

## Дозировка и схемы введения

Первая группа получала свечи Полиоксидоний® по 12 мг ректально 1 раз в день, 2-я группа – по 6 мг 1 раз в день. Курс терапии: по 1 свече ежедневно в течение 3 дней, затем по 1 свече через день, еще 7 свечей – всего 10 свечей. В качестве базисной терапии все пациенты получали ацикловир внутрь по стандартной схеме: 400 мг 1 таблетка

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

Параметры	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
Число пациентов	15	15	10
Средний возраст, лет	43,6±2,8	38,9±3,3	36,7±2,8
Длительность заболевания, годы	6,2±1,5	6,7±2,8	5,7±2,8
Частота рецидивов, число раз в год	10,6±0,8	11,1±0,9	9,8±1,1
Продолжительность рецидива, дни	6,4±0,9	6,7±1,3	5,2±0,9

Таблица 2. Длительность рецидива и наступление реэпителизации у пациентов 1 и 2-й группы по сравнению с контрольной

Группа	До терапии	После терапии	Возникновение новых высыпаний на фоне терапии
1-я (n=15)	6,4±0,9	3,5±0,8*	Нет
2-я (n=15)	6,7±1,3	4,2±1,1*	Нет
Контрольная (n=10)	5,2±0,9	5,0±1,1	Нет

\*p<0,05 – достоверность различий с показателями до лечения.

**Таблица 3. Частота встречаемости клинических проявлений у больных основных групп до и на фоне лечения Полиоксидонием (n=30), %**

Симптомы	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=15)	Контрольная группа (n=10)
Везикулы	-30	-30	0
Язвочки	-18	-18	-2
Корочки	+40	+30	+20
Гиперемия и отек	-25	-30	-22
Температура тела выше 37°C	-28	-28	-1
Слабость, миалгия	-20	-20	0
Головная боль	-10	-10	0

**Примечание:** - – снижение частоты встречаемости симптома в группе, + – увеличение частоты встречаемости симптома в группе.

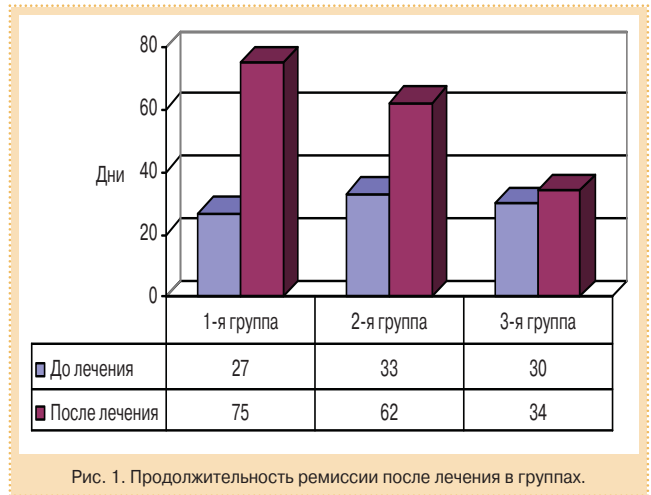


Рис. 1. Продолжительность ремиссии после лечения в группах.

3 раза в день в течение 10 дней. В контрольной группе пациентов проводилось лечение только ациклическими нуклеозидами: ацикловир 400 мг 1 таблетка 3 раза в день в течение 10 дней.

Обследование проводилось до приема препарата (0-й день) и через 1 мес от начала приема препарата. Обследование включало общее клиническое, иммунологическое исследование крови, объемное исследование. Накануне приема препарата собирался подробный анамнез пациента.

**Результаты и обсуждение**

Критериями оценки эффективности являлись следующие параметры: первичные критерии – время достижения полного выздоровления (полная реэпителизация); вторичные критерии – длительность ремиссии и частота рецидивов в ближайшем отдаленном периоде после терапии (3 мес). С целью оценки местных симптомов проводился наружный осмотр места поражения. Оценивалось состояние кожных покровов и слизистых: наличие элементов в виде везикул, эрозий, эпителизации, гиперемии; выяснялись жалобы пациента (зуд, жжение, общее состояние, температура, миалгия).

Длительность генитальной ГВИ у пациентов, включенных в исследование, составила в среднем 6,3±2,4 года. Около 30% пациентов страдали заболеванием более 8 лет. По локализации у 77,8% мужчин и 52,4% женщин высыпания возникали только в области гениталий, у 22,2% мужчин и 33,3% женщин наблюдалось экстрагенитальное поражение с очагами в области ягодиц, параанальной, лобковой области и внутренней поверхности бедер. Отмечено, что среди мужчин достоверно чаще распространена генитальная локализация высыпаний.

При анализе жалоб у мужчин в основных группах в 30,8% случаях отмечалась тяжесть в промежности, у 23,1% – снижение сексуальной активности, у 15,0% – зуд и жжение в мочеиспускательном канале. У 30,0% обследуемых женщин были жалобы на изменение характера выделений, у 10,8% – трещины на коже и слизистых, у 9,2% – зуд, жжение во влагалище.

При анализе клинических проявлений заболевания и их выраженности выявлено, что ухудшение общего самочувствия при рецидиве наблюдалось у 50% пациентов в каждой из исследуемых групп. При этом приблизительно у 1/3 пациентов отмечены повышение температуры тела до 37,0–37,2°C, головная боль, около 1/2 пациентов испытывали боли по ходу соответствующих нервов. Особенно часто (>80%) встречалось изменение настроения в момент рецидива у пациентов в виде депрессивного состояния, общей слабости, снижения работоспособности.

На фоне лечения Полиоксидонием в 1-й группе длительность течения рецидива и период реэпителизации сократилась в среднем с 6,44 до 3,50 дня ( $p<0,05$ ). Во 2-й группе было отмечено ускорение реэпителизации с 6,72 до 4,24 дня ( $p<0,05$ ). На фоне стандартной терапии (ацикловир и антиоксиданты) те же показатели изменились с 6,44 до 5,16 дня соответственно (табл. 2). Все пациенты 1 и 2-й группы отметили ослабление выраженности клинических проявлений заболевания на фоне терапии Полиоксидонием.

У пациентов, получавших лечение Полиоксидонием, отмечено снижение частоты появления общих симптомов рецидива, а также и местных проявлений по сравнению с данными до лечения. Так, 14 пациентов не отмечали появления слабости, головной боли, повышения температуры тела во время рециди-

ва на фоне лечения свечами Полиоксидоний®. У 10 пациентов отмечено ускорение эпителизации герпетических высыпаний, минуя стадию эрозии (табл. 3).

Наблюдение за пациентами в течение 3 мес после лечения показало, что частота рецидивов в 1-й группе после лечения уменьшилась в среднем с 3,25 до 1,1 раза по сравнению с периодом ближайших 3 мес перед получением препарата. Длительность ремиссии возросла в среднем с 27 до 75 дней. Частота рецидивов у пациентов, получавших Полиоксидоний® по 2-й схеме, в течение 3 мес после лечения уменьшилась в среднем с 3,0 до 1,3 раза по сравнению с периодом ближайших 3 мес перед получением препарата. Длительность ремиссии возросла в среднем с 33 до 62 дней (рис. 1).

У всех пациентов, включенных в исследование, до начала лечения оценивалось состояние противовирусного иммунитета. Адекватный специфический противогерпетический иммунный ответ формируется при контакте антигенов герпес-вирусов с иммунной системой. Цельные вирионы сами по себе являются слабыми сигналами для иммунной системы, поэтому первичная ГВИ, как правило, на первых этапах протекает при абсолютном превосходстве вирусов. В результате разрушения вирионов фагоцитирующими клетками образуются антигены герпес-вирусов, представляющие все генетические особенности оболочки, капсида и ДНК определенного герпес-вируса. Полный набор противовирусной защиты: специфические антитела классов М и G, ЦТЛ, НК-клетки и ИФН, противопоставляемые выраженной антигенной нагрузке, как правило, обеспечивают быструю элиминацию вируса, что клинически обуславливает отсутствие частых затяжных рецидивов. При



хронизации ГВИ отмечается несоостоятельность противовирусной защиты. При иммунологическом обследовании пациентов, имеющих клинические проявления инфекции, обусловленной ВПГ, выявлены нарушения в противовирусном ответе в виде снижения продукции ИФН- $\alpha$  и  $\gamma$ , уменьшении количества НК-клеток (рис. 2).

Оценка противовирусного иммунитета проводилась до начала лечения, через 1 мес после окончания терапии. Высокоинтенсивный иммунный ответ регистрировался в 1 и 2-й исследуемых группах и достоверно отличался от показателей до лечения. Так, в сыворотке крови пациентов с ГВИ обеих групп через 1 мес после лечения отмечалась тенденция к увеличению процентного и абсолютного содержания НК-клеток, ЦТЛ

с фенотипом CD8+. Активность спонтанного и индуцированного ИФН- $\alpha$  и  $\gamma$  в обеих группах оставалась на исходно низком уровне (рис. 3).

В контрольной группе через 1 мес после окончания лечения достоверных изменений в показателях противовирусного иммунитета выявлено не было.

Таким образом, применение Полиоксидония в комплексной терапии пациентов с генитальной формой хронической рецидивирующей ГВИ является эффективным способом уменьшения клинических проявлений в фазе обострения, сокращения продолжительности рецидивов и уменьшения их частоты в отдаленном периоде. Раннее назначение Полиоксидония способствует более быстрой реэпителлизации и значимому удлинению периода ремиссии.

## Выводы

1. Включение Полиоксидония в схему терапии пациентов с генитальной формой ХРГВИ является эффективным способом уменьшения клинических проявлений в фазе обострения, сокращения продолжительности рецидивов и заметного уменьшения их частоты в отдаленном периоде.

2. Включение Полиоксидония в схему лечения больных ХРГВИ патогенетически обосновано и позволяет повысить эффективность стандартной терапии.

3. Простая и удобная схема дозирования Полиоксидония – свеча 12 мг 1 раз в сутки – обеспечит приверженность терапии у пациентов с ХРГВИ и, следовательно, значительно улучшит качество их жизни.

## Литература

- Исаков ВА, Архитова ЕИ, Исаков ДВ. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб: СпецЛит, 2013.
- Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet* 2007; 370: 2127–37.
- Hofstetter AM, Rosenthal SL, Stanberry LR. Current thinking on genital herpes. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27 (1): 75–83.
- Шульженко АЕ, Зуйкова ИН. Иммунотерапия герпесвирусных инфекций. Иммунотерапия. Руководство для врачей. Под ред. РМХаитова, РИАтауллаханова. М., 2011.
- Chan T, Barra NG, Lee AJ, Asbkar AA. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa. *J Reprod Immunol* 2011; 88: 210–8.
- Iijima N, Mattei LM, Iwasaki A. Recruited inflammatory monocytes stimulate antiviral Th1 immunity in infected tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 284–9.
- Еришов ФИ, Киселев ОИ. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
- Pietras EM, Saba SK, Cheng G. The interferon response to bacterial and viral infections. *J Endotoxin Res* 2006; 12 (4): 246–50.
- Gill N, Chenoweth MJ, Verdu EF, Asbkar AA. NK cells require type I IFN receptor for antiviral responses during genital HSV-2 infection. *Cell Immunol* 2011; 269: 29–37.
- Халдин АА, Самгин МА. Дифференцированный подход к лечению и вторичной профилактике рецидивов простого герпеса. *РМЖ* 2004; 12 (4): 179–81.
- Himmelein S, St Leger AJ, Knickelbein JE et al. Circulating herpes simplex type 1 (HSV-1)-specific CD8+ T-cells do not access HSV-1 latently infected trigeminal ganglia. *Herpesviridae* 2011; 2: 5.
- Европейские руководства IUSTI по диагностике и лечению ИППП, 2010.
- Клинические рекомендации по ведению больных с генитальным герпесом. М.: Декспресс, 2012.
- Crumacker CS. Use of antiviral drugs to prevent herpesvirus transmission. *N Engl J Med* 2004; 350 (1): 67–8.
- Patel R, Alderson S, Geretti A et al. IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011; 22 (1): 1–10.
- Рэдклифф К. Европейские стандарты диагностики и лечения ЗППП, 2006.
- Шульженко АЕ, Зуйкова ИН. Новые возможности этиотропного лечения больных с высокой частотой рецидивирующего генитального герпеса. Приложение к Российскому журналу кожных и венерических болезней. *Герпес*. 2007; 2: 35–41.
- Miller RL, Tomai MA, Harrison CJ, Bernstein DI. Immunomodulation as a treatment strategy for genital herpes: review of the evidence. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 443–51.
- Uyanga E, Patil AM, Eo SK. Prophylactic and therapeutic modulation of innate and adaptive immunity against mucosal infection of herpes simplex virus. *Immune Netw* 2014; 14 (4): 187–200.
- Еришов ФИ, Романцов МГ. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.