

© В. А. Исаков, Д. В. Исаков, А. В. Смирнов, О. В. Айзсилниекс, 2015
УДК 616.523-085:615.37

В. А. Исаков¹
ДОКТ. МЕД. НАУК

Д. В. Исаков²
КАНД. МЕД. НАУК

А. В. Смирнов³
ДОКТ. МЕД. НАУК

О. В. Айзсилниекс¹

¹ I Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

² НИИ экспериментальной медицины СЗО РАН, Санкт-Петербург

³ Институт медицинского образования государственного университета им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород

Использование иммуномодуляторов в терапии рецидивирующего герпеса

Герпес-вирусные инфекции вызывают дисбаланс системы интерферонов, угнетение клеточных и фагоцитарных реакций организма. Представлены современные классификации иммуномодуляторов, обосновано их применение в терапии вирусных инфекций. Показана высокая эффективность иммуномодуляторов в качестве средства вспомогательного лечения и профилактики (иммунореабилитация) рецидивирующего генитального герпеса. Иммуномодуляторы оказывают противовирусное и иммуномодулирующее действие, сочетаются с основными лекарственными препаратами, хорошо переносятся больными.

Ключевые слова: герпес-вирусные инфекции, генитальный герпес, иммуномодуляторы

Важной проблемой современной мировой медицины является высокая заболеваемость герпес-вирусными инфекциями, которые будут определять будущее инфекционной патологии в XXI в. ВОЗ в 1999 г. объявила о пандемии герпес-вирусных инфекций в мире, что подчеркивает их медицинское и социальное значение для здравоохранения [1]. Герпес-вирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать различные органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую, хроническую и медленную инфекции. Известно восемь антигенных серотипов вирусов семейства *Herpesviridae*, это ДНК-содержащие вирусы: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы — опоясывающего герпеса, или вирус варицелла зостер (ВВЗ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), являющегося представителем онкогенных вирусов, вирусы герпеса человека 6-, 7- и 8-го типа (ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8).

Считают, что ВПГ-1 инфицировано 90 % населения Земли, причем 6–10 % взрослого населения страдает генитальным герпесом. В этом случае у женщин поражаются наружные половые органы (половые губы, клитор), слизистая оболочка влагалища и шейки матки. Нередко

воспалительный процесс распространяется на мочевой пузырь и уретру. У мужчин поражается уретра, мочевой пузырь, простата, семенники. Наряду с клинически манифестными формами генитального герпеса, часто встречаются бессимптомные и скрытые формы инфекции. Рецидивы герпеса встречаются у 2–15 % больных, у онкологических больных и пациентов старше 50 лет — в 50 %, при СПИДе — в 100 % случаев [2, 3]. Следует отметить возможную роль ВПГ-2 (в ассоциации с паповавирусами, ЦМВ, хламидиями и микоплазмами) в развитии неопластических процессов у человека, в частности рака шейки матки и рака предстательной железы. Известно неблагоприятное влияние герпес-вирусов на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденных.

Доказано, что активация герпес-вирусов у ВИЧ-инфицированных больных сопровождается повышенным выделением вирионов ВИЧ в местах кожных высыпаний герпеса. Возможно образование частиц смешанного фенотипа — вирионы ВИЧ, «одетые» в оболочку вируса герпеса. Такие «закамуфлированные» частицы, в отличие от обычных вирионов ВИЧ, способны инфицировать различные типы клеток, включая эпителиальные клетки и фибробласты, давая при этом продуктивную ВИЧ-инфекцию, то есть возможно заражение ВИЧ через контакты с кожей и слизистой оболочкой [4, 5]. Считают, что в России и СНГ разными формами герпетической инфекции ежегодно страдают около

Валерий Александрович Исаков
e-mail: issakov1945@yandex.ru

20 млн человек. Все вышеизложенное позволяет считать герпес-вирусные инфекции важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения.

Лечение больных часто рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ) сопряжено с трудностями в связи с большим клиническим разнообразием и пантропизмом герпес-вирусов, сложностью патогенеза и формированием их резистентности к противовирусным химиопрепаратам. В зависимости от клинической ситуации, анамнеза болезни используют разные схемы лечения (эпизодическое, длительная супрессивная терапия, местное или системное применение химиопрепаратов, комплексная терапия препаратами с разным механизмом действия и пр.) [6–8].

Цель работы — изучение эффективности иммуномодуляторов в профилактике и терапии рецидивов генитального герпеса (ГГ).

Проведено проспективное одноцентровое рандомизированное открытое и несравнительное исследование. Под наблюдением в поликлинике Центра здоровья Клинической больницы № 122 им. Л. Г. Соколова (Санкт-Петербург) находились 90 женщин 20–45 лет с РГГ, частота рецидивов — 5–6 раз в год. Диагностику РГГ проводили на основании анамнеза, характерных клинических проявлений заболевания, методом ПЦР, иммунологического обследования. В исследование не включали больных, которые ранее получали любую противовирусную терапию, и пациенток, имеющих серьезные сопутствующие заболевания. Не включали в исследование беременных или кормящих грудью, больных, имеющих интеллектуальные или другие нарушения, влияющие на способность адекватно дать согласие или следовать диагностическим и лечебным процедурам, предусмотренным протоколом, а также больных, имеющих аллергические реакции на любой ингредиент применяемых лекарственных препаратов или с ранее диагностированными злокачественными новообразованиями. У пациентов были исключены протозойные, бактериальные или другие вирусные заболевания урогенитального тракта.

Соскоб с участков слизистой оболочки (отделяемом из уретры, цервикального канала и шейки матки) производили при помощи универсального пробозаборника («ИнтерЛабСервис», Швеция) и помещали в специальную транспортную среду. Выявление и количественное определение ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 в клиническом материале осуществляли методом ПЦР с детек-

цией в режиме реального времени с использованием набора реагентов производства ООО «ИнтерЛабСервис» (Москва). Флюоресцентную детекцию продуктов амплификации осуществляли на термоциклере «Rotor-Gene™ 6000», («CorbettResearchPtyLtd», Австралия) [9].

Для анализа субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови пациентов использовали метод непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами, полученными к дифференцировочным антигенам, локализованным на поверхности исследуемых клеток [10]. Уровень продукции интерферона- α и - β (ИФН) лейкоцитами периферической крови, индуцированной вирусом болезни Ньюкасла, а также продукцию ИФН- γ , индуцированного фитогемагглютинином, у пациентов определяли по методу, описанному ранее [11].

Математическую обработку полученных данных осуществляли с использованием компьютерных программ Excel (Microsoft Inc., 1985–1997), Statistica for Windows, V. 5.0 (Stat Soft Inc., 1995) и с применением непарного двустороннего t -теста Стьюдента.

Иммуннопатогенез герпеса. Механизмы иммунопатологических реакций при герпетической инфекции разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию специфического иммунного ответа. Герпес-вирусы персистируют и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение их функциональной активности, способствуя развитию вторичной иммунной недостаточности, поддерживая длительную персистенцию. Таким образом, возникает своеобразный «порочный круг» [3, 7].

Активность вирусного цикла находится под контролем клеток врожденного и приобретенного иммунитета. В ходе развития иммунного ответа T -клетки последовательно проходят фазы экспансии, контракции, поддержания иммунной памяти, вторичного ответа. Важно формирование устойчивого пула долгоживущих T -клеток памяти, которые присутствуют в лимфоидных и нелимфоидных тканях, способных быстро ответить на антиген. Наконец, во время повторного контакта (фаза вторичного ответа) с исходным антигеном T -клетки памяти снова подвергаются быстрой пролиферации, обеспечивая протекцию [3, 7, 8].

Другим важным клеточным компонентом протекции при ВПГ-инфекции являются НК-

клетки, которые также обладают способностью к формированию долгоживущих НК-клеток по типу «НК-клетки памяти» и проявляют признаки иммунной памяти при вторичном ответе [3, 4]. Активированные НК-клетки секретируют ИФН- γ , который активирует макрофаги и T -клетки — одни из основных эффекторных клеток иммунного ответа. Главные эффекторные функции НК-клеток — продукция цитокинов и цитотоксичность — помогают ограничивать и контролировать распространение вируса в первые часы и дни после заражения [2, 3, 8].

НК-клетки и ЦТЛ — основные участники противовирусных реакций, поэтому многие вирусы приобрели механизмы «уклонения от иммунной атаки». ДНК-вирусы (покс-вирусы, герпес-вирусы и аденовирусы) используют разнообразные механизмы, позволяющие им увеличивать время эффективной репликации и распространения вирусных частиц. Кроме того, герпес-вирусы дополнительно способны уклоняться от действия иммунной системы организма хозяина за счет индукции состояния латентности [3, 7, 12].

Анализ полученных нами результатов иммунологического обследования показал, что у больных с часто РГГ отмечают снижение продукции эндогенного ИФН, активности НК-клеток и антителозависимой клеточной цитотоксичности, уменьшение абс. числа и снижение активности T -лимфоцитов ($CD3+$, $CD4+$, $CD8+$ T -клеток) и нейтрофилов [7, 8, 13]. В условиях ослабленного иммунного контроля не только невозможна полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но создаются благоприятные условия для распространения вируса по межклеточным каналам (экстрацеллюлярный путь). Выявленные иммунные нарушения регистрируют в фазе рецидива и ремиссии заболевания, тем самым во многом предопределяя и объясняя развитие длительной персистенции герпес-вирусов в организме с установлением рецидивирующего течения болезни, что, несомненно, должно учитываться практическими врачами при лечении больных с рецидивирующей герпетической инфекцией [13, 14].

Эффективность иммуномодуляторов в терапии и профилактике рецидивов герпеса. Частота рецидивов ГГ более 6 раз в году предполагает комплексный системный подход к его лечению в четыре взаимосвязанных этапа, предложенный нами ранее [15, 16].

1-й этап — лечение в острый период (рецидив). Показаны противовирусные химиопрепара-

ты с разным механизмом действия в сочетании с иммунобиологическими средствами — препаратами ИФН или его индукторами, системной энзимотерапией, про/пребиотиками. Препараты с разнонаправленными механизмами действия обеспечивают синергический эффект, снижают риск формирования резистентных штаммов вирусов [7, 17]. 2-й этап — терапия в стадии ремиссии (ранняя реконвалесценция). Применяют иммуномодуляторы, адаптогены растительного происхождения. 3-й этап — специфическая профилактика рецидивов герпетической инфекции с использованием герпетических вакцин (инактивированных, рекомбинантных, через 1–2 мес после окончания рецидива). 4-й этап — диспансерное наблюдение и реабилитация (иммунореабилитация) больных с РГГ. Длительность, интенсивность и объем терапевтических вмешательств определяют клинической формой заболевания и тяжестью его течения, а также периодом болезни, возрастом, наличием осложнений и сопутствующей патологии. Лечение больных с часто РГГ мы проводим под тщательным клинико-иммунологическим контролем, подбирая индивидуально терапию больному. В стратегическом плане разработанное и предложенное нами этапное лечение с диспансерным наблюдением больных с рецидивирующим герпесом выдержало испытание временем и поддержано практикующими врачами и учеными [4–6, 14, 21].

Клинический опыт применения противовирусных химиопрепаратов — ацикловира, валацикловира, фамцикловира — показал, что, эффективно купируя острые проявления РГГ, препараты не влияют на частоту и тяжесть рецидивов. Возможно развитие резистентности к химиопрепаратам циркулирующих штаммов герпес-вирусов, что существенно снижает эффективность лечения [6, 7, 18, 19].

В то же время, терапевтический эффект может достигаться при использовании иммуномодуляторов (ИМД). Иммуномодулирующее воздействие на иммунную систему могут оказывать специфические и неспецифические препараты, стимулирующие лимфоциты (вакцины) и клетки врожденного иммунитета [2, 4, 7]. В основе действия неспецифических иммуностимуляторов лежит активация клеток врожденного иммунитета, которые осуществляют распознавание неинфекционного «своего» и инфекционного «чужого» [4, 8, 17, 18].

Одним из следствий активации врожденного иммунитета является продукция всевозможных цитокинов, включая разные ИФН- α/β и ИФН- γ

[2, 17, 20]. В свою очередь, эндогенные ИФН обладают свойствами, влияющими на разные этапы жизненного цикла практически всех вирусов. Применение препаратов с бифункциональной активностью, одновременно оказывающих противовирусное и иммуномодулирующее действие, может обладать преимуществом, обусловленным их узконаправленным воздействием, что позволяет избежать чрезмерной активации иммунных клеток и/или будет способствовать восстановлению баланса цитокинов с преобладанием *Tx1*-цитокинов, которые ассоциированы с эффективным противовирусным ответом, например у пациентов с аллергическими заболеваниями.

Следует отметить, что иммуномодулирующий эффект зависит от количества и функционального состояния клеток, которые отвечают на соответствующий сигнал. Поэтому назначение ИМД показано тем больным, которые находятся в пролиферативной фазе иммунного ответа, то есть раньше 18–21-го дня при остром и 12–14-го дня при рецидивирующем герпесе. Важно, чтобы в процессе иммунологического мониторинга эффективности лечения врачи контролировали не только динамику количественных показателей иммунитета, но степень восстановления функциональной активности иммунокомпетентных клеток [16, 21]. Назначение с лечебной или профилактической целью препаратов синтетической или биологической природы, обладающих иммунотропной активностью, при заболеваниях, связанных с нарушениями иммунитета, называется *иммунотерапией*, которую рекомендуют проводить на ранних этапах лечения, а также для реабилитации. Выделяют четыре большие группы препаратов [22, 23].

Иммуномодуляторы — лекарственные средства, обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту).

Иммункорректоры — средства и воздействия (в том числе и лекарственные), обладающие иммунотропностью, которые нормализуют конкретное нарушенное то или иное звено иммунной системы (компоненты или субкомпоненты *T*- и *B*-клеточного иммунитета, фагоцитоза, комплемента). Таким образом, иммункорректоры — это иммуномодуляторы «точечного» действия.

Иммуностимуляторы — средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты и другие

агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы).

Иммунодепрессанты — средства, подавляющие иммунный ответ (лекарственные препараты, обладающие иммунотропностью или неспецифическим свойством, и другие разные агенты биологической или химической природы, угнетающие иммунные процессы).

Первые попытки классификации иммунотерапевтических препаратов и стандартизации оценки биологической активности ИМД *in vitro*, проведение с ними доклинических и клинических испытаний были предприняты в 1991 г. [24]. Согласно Анатомо-терапевтическо-химической классификации ВОЗ [25], представленной ниже, выделяют большую группу препаратов, оказывающих иммуномодулирующее действие (код L) на различные защитные клетки организма. Среди них можно выделить препараты с иммуностимулирующим (код L03) и иммуносупрессивным (код L04) действием.

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация

(в соотруд. с ВОЗ, 2014 [25], с сокращениями)

L Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты

(1-й уровень: главная анатомическая группа)

L03 Иммуностимуляторы

(2-й уровень: терапевтическая подгруппа)

A Иммуностимуляторы

L03 Иммуностимуляторы

L03A Иммуностимуляторы

(3-й уровень: фармакологическая подгруппа)

L03AA Колониестимулирующие факторы

L03AB Интерфероны

L03AC Интерлейкины

L03AX Прочие иммуностимуляторы

(4-й уровень: химическая подгруппа)

В России также предложены классификации ИМД, согласно которым они делятся по происхождению на экзогенные, эндогенные и химически чистые [22, 26, 27]. Авторы выделяют семь основных групп лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами. В известной степени эта классификация, так же как и предыдущая, базируется на основных принципах функционирования иммунной системы. Любой ИМД, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет), оказывает воздействие и на другие структуры иммунной системы [26, 27].

Иммуностимуляторы используют в качестве адъювантов совместно с вакцинами против

герпеса для повышения терапевтической эффективности и стимулирования формирования поствакцинального иммунитета [2, 7, 13, 14, 22, 28–31]. Это доказывает важность разработки данного направления по использованию иммуностимуляторов в качестве адъювантов для вакцин нового поколения.

Основной целью назначения ИМД является активация сниженной иммунореактивности, подавление повышенного иммунного ответа при аутоиммунных и аллергических заболеваниях и как заместительная терапия при дефектах иммунореактивности. Определяют показания к назначению ИМД, подбирают дозы и схемы конкретных препаратов [7, 14, 32].

Показанием для назначения ИМД являются клинические признаки иммунной недостаточности (хронический инфекционно-воспалительный процесс, отсутствие эффекта от стандартной фармакотерапии). ИМД часто назначают вместе с этиотропной терапией, например у лиц, относящихся к группе часто и длительно болеющих. ИМД в этих случаях применяют для предупреждения развития постинфекционных осложнений. Наличие только сниженных показателей в иммунограмме без клинических проявлений иммунодефицита не требует назначения ИМД, а является основанием для повторного исследования показателей иммунного статуса для уточнения природы выявленных изменений. Нередко при повторном исследовании иммунные показатели оказываются в пределах физиологической нормы, поскольку возможны их транзиторные изменения. Для иммунореабилитации ИМД можно применять в виде монотерапии либо в комплексе с разными средствами.

Для лечения и профилактики герпеса, гриппа и ОРВИ широко используют индукторы интерферонов — Амиксин, Гроприносин, Изопринозин, Кагоцел, Циклоферон и другие (*таблица*). Отечественный препарат «Циклоферон» (меглумина акридон-ацетат) является высокоэффективным синтетическим индуктором синтеза эндогенных интерферонов, что убедительно доказали длительные клинические испытания.

Циклоферон (ЦФ) принадлежит к числу низкомолекулярных индукторов интерферона, к классу акридонов. Фармакокинетика: у ЦФ не установлено цитотоксического действия, он проявляет противовирусную активность, выступая в качестве интерферонгена (ИФН- α раннего типа). После введения ЦФ высокий уровень синтеза ИФН- α в тканях и органах, содержащих

лимфоидные элементы, отмечают на протяжении не менее 72 ч, тогда как в сыворотке крови нормального человека содержание высоких уровней ИФН сохраняется лишь 48 ч.

Спектр биологической активности ЦФ: противовирусный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, анальгезирующий, антипролиферативный, противоопухолевый, радиопротективный. ЦФ применяют в комплексной терапии разных вирусно-бактериальных и соматических заболеваний, онкологической и хирургической патологии, вторичной иммунной недостаточности разного генеза.

Лекарственные формы ЦФ: 12,5 % раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ампула 2 мл), таблетки по 150 мг (соль акридон-уксусной кислоты и *N*-метил-глюкамина), открытые кишечнорастворимой оболочкой, и 5 % линимент в тубах по 5 и 30 мл.

Экспериментально показано, что ЦФ прямо или косвенно повышает в 3–10 раз по сравнению с контролем долю дефект-интерферирующих частиц, не вызывающих продуктивную инфекцию [17], опосредованно (через систему ИФН) оказывает противовирусное действие. Активирует собственную иммунную систему, нормализует *Th1/Th2*-тип иммунного ответа, повышает уровень и активность НК-клеток, способствует завершению фагоцитозу. Установлен дозо- и интервалозависимый эффект препарата, что необходимо учитывать при применении ЦФ [33].

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании оценивали эффективность ЦФ в терапии 100 больных с РГГ [16]. Использовали ацикловир (50 больных, АЦ) и ЦФ (50 больных). ЦФ назначали 1 раз в сутки внутримышечно по 2 мл 12,5 % раствора в 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20- и 23-й дни лечения (основная группа). Пациенты контрольной группы получали АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5–7 дней. Диагностику заболевания осуществляли на основании анамнеза, клинической картины, кольпоскопии, методом прямой иммунофлюоресценции и ПЦР. Все больные (80 женщин и 20 мужчин) были в возрасте до 40 лет, частота рецидивов ГГ составляла 5–8 раз в год, длительность заболевания 1–5 лет. Период наблюдения за больными составил 1 год.

В основной группе больных, получавших ЦФ, после лечения отмечено достоверное увеличение показателей *CD3+*, *CD4+*, *CD8+*-лимфоцитов, соотношения *CD4+/CD8+*, а также НК-клеток по сравнению с пациентами, получавшими АЦ (прием АЦ мало влияет на

Классификация индукторов интерферона (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Петров А. Ю., 2008)

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
А. Синтетические соединения с основной интерферониндуктивной активностью	
Низкомолекулярные: Флуореноны Акриданоны Олигопептиды Производное имидазо (4,5-С) квинолина	Амиксин Циклоферон Аллокин Имиквимод (альдара)
Полимеры (дс-РНК)	Полудан, Полигуацил
Б. Природные соединения с основной интерферониндуктивной активностью	
Полифенолы	Кагоцел, Мегосин, Саврац, Рагосин, Гозалидон
Полимеры (дс-РНК)	Ридостин, Ларифан
В. Иммуностропные препараты с вторичной интерферониндуктивной активностью	
T-миметики	Тимоген, Тактивин Изопринозин (Гропринозин), Иммунофан
Иммуномодуляторы бактериального происхождения (эубиотики)	Лактобактерин Биоспорин
Вакциноподобные препараты	Бронхо-мунал, Рибомунил ИРС 19, Уроваксом
Липополисахариды	Пирогенал, Продигиозан
Производные нуклеиновых кислот	Натрия нуклеинат
Препараты пурина и пиримидина	Метилурацил, Пентоксил
Производные бензимидазола Производные индола	Дибазол Арбидол
Растительные иммунокорректоры	Родиола розовая, Гексал (экстракт эхинацеи)
Г. Препараты других фармакологических групп с вторичной интерферониндуктивной активностью	
Метилксантины	Теofilлин, Эуфиллин, Дипиридамол (Курантил), Кофеин
Производные изохинолина	Папаверин, Но-шпа
Производные бензофурана	Кордарон
Производные хромона	Интеркордин
Производные флавоноидов и аминокислот	Протефлазид

показатели иммунитета). Достоверно увеличился синтез эндогенных ИФН- α/β и ИФН- γ . Восстанавливалась функциональная активность лимфоцитов в тесте спонтанной и индуцированной РБТЛ (повышались резервные возможности иммунокомпетентных клеток). Это важно, так как именно состояние T-клеточных реакций во многом определяет выздоровление от вирусной инфекции. После лечения ЦФ показатели активности естественных киллеров достигли нормы, повышалось содержание сывороточных иммуноглобулинов основных классов.

ЦФ оказывает модулирующее действие на показатели функциональной активности нейтрофилов у больных с тяжелым течением герпетической инфекции в тестах *in vivo* и *in vitro*, в большей степени ЦФ влияет на кислородзависимую бактерицидность нейтрофилов в НСТ-тесте.

Использование циклоферона в сочетании с вакциной. Ранее мы предложили сочетанное

использование противогерпетической вакцины «Герповакс» с ЦФ [16]. Для вакцинотерапии отобрали 64 больных 21–39 лет обоего пола с РГГ. Частота рецидивов составляла 10–12 раз в год (часто рецидивирующая форма ГГ), продолжительность болезни — 2–12 лет. Курс вакцинотерапии составлял 5 внутривенных инъекций по 0,2 мл через 72 ч. За сутки до введения вакцины больным назначали инъекции ЦФ (по 2 мл 12,5 % раствора 5 инъекций по схеме: 1-, 2-, 4-, 6- и 8-й дни лечения). Через 10 дней повторяли курс вакцинотерапии совместно с ЦФ. 34 больным была назначена вакцина в сочетании с ЦФ, 30 больным — только вакцина. Во время терапии рецидивов заболевания не было. Однако в течение 1 мес после терапии у 6 больных (17,6 %), получавших вакцину и ЦФ, а также у 12 больных (40 %), леченных только вакциной, были зарегистрированы рецидивы ГГ, которые купировали АЦ ($p < 0,05$). Позже мы

применяли таблетированную форму ЦФ — по 3 табл. (450 мг) 1 раз в день в 1-, 2-, 4-, 6- и 8-й дни лечения. Продолжительность ремиссии ГГ увеличилась после применения вакцины в сочетании с ЦФ у 4 пациентов (11,7 %) в 2,5–3,5 раза, а у 24 (70,7 %) — в 4–5 раз. У больных, леченных только вакциной, продолжительность ремиссии возросла лишь в 2,5–3,5 раза.

Гроприносин (*Inosinum pranobexum*, «Гедеон Рихтер», Венгрия) — иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью. Инозин пранобекс (метизопринол) — комплекс инозина с димепранолом и ацедобеном — является одним из лицензированных противовирусных препаратов в Европе под названиями «Инозин пранобекс», «Imunovir» и «Гроприносин». Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, а пранобекс повышает его доступность для лимфоцитов [34].

Гроприносин сочетает в себе свойства универсального ИМД с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (грипп А и В, парагрипп, риновирусы и аденовирусы, вирусы простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза). Гроприносин (Инозин пранобекс) выпускается в таблетках по 500 мг № 50 (таблетки можно ломать). В РФ появились новые формы выпуска Гроприносина — таблетки 500 мг № 30 и № 20. Изменилась форма и размер таблетки — она стала меньше, это облегчает прием. Препарат назначают перорально после еды через равные промежутки времени (8 или 6 ч) 3–4 раза в сутки.

Комплекс инозин пранобекс, связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, вызывает изменения их конфигурации. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге, подавляется репликация вируса, а сниженная скорость транскрипции РНК лимфоцитов повышается. Иными словами, Гроприносин обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов и активирует противовирусный иммунитет.

Иммуномодулирующий эффект при использовании Гроприносина проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного ИФН- α и усилением гуморального иммунного ответа (повышает синтез антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита

проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференциации и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза IL-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза.

Гроприносин безопасен, он не обладает антигенностью, не вызывает передозировку и гиперстимуляцию иммунитета (обеспечивает физиологичный иммунный ответ). Препарат не токсичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии. Совместим с антибиотиками, ИФН и другими лекарственными препаратами, поэтому назначение Гроприносина возможно без каких-либо специальных иммунологических исследований. Его можно включать в схему лечения, основываясь на клинической симптоматике, и применять у пациентов всех возрастных групп (у детей с 3 лет).

Гроприносин показан для терапии вирусных инфекций у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой:

- заболевания, вызванные герпес-вирусами, — ВПГ-1, ВПГ-2, ветряной оспы — опоясывающего герпеса, ВЭБ, ЦМВ; вирусами кори, паротита;
- вирусный бронхит, острые и хронические вирусные гепатиты В и С;
- заболевания, вызванные вирусами папилломы человека, подострый склерозирующий панэнцефалит;
- хронические инфекционные заболевания дыхательной и мочевыделительной систем; профилактика инфекций при стрессорных ситуациях; период реконвалесценции у послеоперационных больных и лиц, перенесших тяжелые заболевания, иммунодефицитные состояния (вторичная иммунная недостаточность).

Противопоказан при подагре, мочекаменной болезни; аритмии, гиперчувствительности, у детей до 3 лет; в период беременности и кормления грудью (безопасность применения не установлена).

Благодаря содержащемуся в препарате комплексу инозина и пранобекса, Гроприносин рекомендовал себя как эффективное средство для предупреждения рецидивов герпеса, что подтверждено результатами европейских и российских исследований эффективности Гроприносина в комплексной терапии герпетической инфекции, ВПЧ-инфекции. Назначение препарата способствует быстрому купированию клинических проявлений герпеса, уменьшению числа рецидивов и частоты выделения ВПГ. Устраняются иммунные нарушения, вызванные

вирусной инфекции, и «скрытые» иммунодефицитные состояния [7, 8, 14]. В острый период герпетической инфекции Гроприносин назначали взрослым по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5–10 дней до исчезновения симптомов заболевания, в период ремиссии — по 2 таблетки 1 раз в день 2–6 мес (иммунореабилитация).

Кагоцел («Ниармедик плюс», РФ) — отечественный пероральный индуктор интерферона, который широко применяют для лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции, гриппа и ОРВИ [7, 35, 36]. Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола.

Механизм действия Кагоцела:

- вызывает синтез эндогенных ИНФ- α/β с пиком активности через 24–48 ч, стимулирует продукцию ИНФ- γ с последующей циркуляцией ИНФ до 4–5 дней, что выгодно отличает Кагоцел от других индукторов интерферона; для профилактики рецидивов гриппа, ОРЗ, герпетической инфекции Кагоцел назначают по 2 таблетки 1 раз в день 2 дня подряд, а затем 5 дней перерыв, курс составляет 7–8 нед;
- повышает активность НК-клеток, способен проникать через гематоэнцефалический барьер, применяют при лечении нейроинфекций;
- безопасен, нетоксичен, без побочных эффектов; подавляет репродукцию тога-, миксо- и пикорнавирусов, обладает выраженным радиопротективным и антибактериальным свойствами; экспериментально доказана эффективность Кагоцела в отношении мутантных штаммов ВПГ-1, ВПГ-2 и преодоление резистентности к

АЦ и фосфоноуксусной кислоте (Галегов Г. А. и др., 2002); указанные свойства обосновывают перспективность клинического применения Кагоцела для комбинированной терапии герпетической инфекции; разрешен для лечения взрослых и детей с 6 лет.

Высокая эффективность Кагоцела была показана в многоцентровом когортном открытом контролируемом исследовании при лечении больных ГГ и лабиальным герпесом [35]. Наблюдала 146 больных с РГИ: ГГ выявлен у 115 больных, лабиальный герпес — у 31. Частота рецидивов ГГ в год: 1–3 — 16,5 %, 4–6 — 22,5 %, более 6 рецидивов (тяжелое течение) — 56,5 %, не установлено — 4,5 % больных. Для лечения больных разделили на три группы: 1-я получала только Кагоцел; 2-я — Кагоцел+АЦ, 3-я — только АЦ. Препараты назначали в обычных дозах. Наблюдение в течение года после лечения констатировало отсутствие рецидивов герпеса у больных 1-й, 2-й и 3-й групп в 22,2; 47,4 и 26,4 %, соответственно. 1–2 рецидива герпеса отмечали чаще в 1-й и 2-й группах, 3 рецидива — только в 1-й и 3-й группах, то есть на фоне монотерапии Кагоцелом и АЦ.

Таким образом, индукторы интерферона сочетаются с основными лекарственными препаратами, хорошо переносятся больными, высокоэффективны при системном применении в качестве монотерапии, в комбинации с противовирусными химиопрепаратами и вакцинами, усиливая и пролонгируя терапевтический эффект. Отечественные индукторы интерферона рекомендуют для купирования рецидивов генитального герпеса, профилактики обострений заболевания и иммунореабилитации больных.

Литература

1. *World Health Organization (WHO) (2004). Adolescent friendly health services: An agenda for change. Protecting young people from HIV and AIDS: The role of health services* [Электронный ресурс] // Geneva: WHO. Доступ: <http://www.who.int/whosis/whostat/2004/en/>
2. *Баринский И. Ф., Махмудов Ф. Р. Герпес. Баку, 2013.*
3. *Jiang X., Chentoufi A. A., Hsiang C. et al. The herpes simplex virus type 1 latency associated transcript (LAT) can protect neuronal derived C1300 and Neuro2A cells from Granzyme B induced apoptosis and CD8 T-cell killing // J. Virol. 2010 (Dec). Vol. 22 [Epub ahead of print]; doi: 10.1128/JVI.01791-10.*
4. *Калугина М. Ю., Каражас Н. В., Козина В. И. и др. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием // ЖМЭИ. 2009. № 1. С. 79–80.*
5. *Степанова Е. В. Герпес-вирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. Ч. 1. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2009. № 2 (1). С. 16–30.*
6. *Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Рук. для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2007.*
7. *Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпес-вирусные инфекции человека: Рук. для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013.*
8. *Исаков Д. В., Исаков В. А. Современная терапия социально значимых вирусных инфекций: Метод. рекомендации. СПб., 2014.*
9. *Ершов В. А., Нарвская О. В. Фоновые процессы и неоплазия эпителия шейки матки. СПб.: Человек, 2007.*

10. *Тотолян А. А., Балдуева И. А., Бубнова Л. Н. и др.* Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // *Мед. иммунол.* 1999. Т. 1. № 5. С. 21–43.
11. *Ершов Ф. И., Готовцева Е. П.* Интерфероновый статус в норме и при патологии // *Вопр. вирусол.* 1989. Т. 34. № 1. С. 15–22.
12. *Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В.* Патогенез и лабораторная диагностика герпеса: Guidelines for physicians. СПб., 1999.
13. *Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В.* Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования // *Тер. арх.* 2011. № 11. С. 44–47.
14. *Халдин А. А., Самгин М. А., Львов А. Н.* Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике // *Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прилож. Герпес).* 2008. № 1. С. 21–25.
15. *Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Брызжикова Т. С.* Опыт лечения больных простым герпесом // *В сб.: Острые респираторные вирусные инфекции у детей.* СПб., 1991. С. 129–137.
16. *Исаков В. А., Архипов Г. С., Аспель Ю. В. и др.* Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: Рук. для врачей. В/Новгород–СПб., 1999.
17. *Ершов Ф. И., Киселев О. И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005.
18. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В.* Иммуномодуляторы: определение, классификация, механизмы действия и области клинического применения. Иммуноterapia. Guidelines for physicians. М., 2011.
19. *Европейские стандарты* диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Мед. лит., 2006.
20. *Ведение* больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и с урогенитальными инфекциями: Clinical recommendations / Под ред. А. А. Кубановой. М., 2012.
21. *Хахалин Л. Н., Абазова Ф. И., Борисенко К. К. и др.* Сравнительная клиническая эффективность зовиракса и аллизарина при профилактике рецидивирующего генитального герпеса // *Вестн. Рос. ассоциации акуш.-гинекол.* 1996. № 4. С. 66–71.
22. *Афиногенова В. П., Лукачев И. В., Костинов М. П.* Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов // *Леч. врач.* 2010. № 4. С. 9–13.
23. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В.* Механизм действия и клиническое применение иммуномодуляторов // *Аллергия, астма и клин. иммунол.* 2003. № 8. С. 43–49.
24. *Developments in Biological Standardization*, Vol. 77, Standardization of the Immunopharmacology of Natural and Synthetic Immunomodulators: Proceedings. Palais Des Congres, Annecy/France, May 1991. Published by Karger, Freiburg i.B., 1992. ISBN 10: 3805556195 / ISBN 13: 9783805556194
25. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. Oslo, 2013.
26. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В.* Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М., 2005.
27. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В.* Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // *Клин. мед.* 1996. № 8 (74). С. 7–12.
28. *Баринский И. Ф., Каспаров А. А., Лазаренко А. А. и др.* Инактивированная вакцина против вирусов простого герпеса 1 и 2 типа как средство иммунокоррекции при хронической герпетической инфекции // *ЖМЭИ.* 1999. № 6. С. 98–102.
29. *Баринский И. Ф., Махмудов Ф. Р., Мордвинцева Э. Ю., Сергеев О. В.* Специфические инактивированные вакцины и иммуномодуляторы как средство экстренной профилактики острых вирусных инфекций и рецидивов хронических вирусных заболеваний // *Terra Medica.* 2014. № 4. С. 22–26.
30. *Ермоленко Д. К., Исаков В. А.* Эффективность использования малых доз вакцины для профилактики рецидивов генитального герпеса // *В сб.: Тезисы докладов I Междунар. конф. «Проблемы диагностики, лечения и профилактики герпесвирусных инфекций», 24–26 марта.* М., 2008. С. 32–34.
31. *Львов Д. К., Баринский И. Ф., Лазаренко А. А. и др.* Иммунизация вакциной (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типа. Метод. рекомендации МР 3.3.3.0002-10. М., 2010.
32. *Караулов А. В.* Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей // *Фарматека.* 2012. С. 10–13.
33. *Романцов М. Г., Шульдякова О. Г., Коваленко А. Л.* Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: опыт применения метилглюкамина акридоната в педиатрической практике // *Фундаментальные исследования.* 2004. № 1. С. 29–33.
34. *Campoli-Richards D. M., Sorkin E. M., Heel R. C.* Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // *Drugs.* 1986. Vol. 32. P. 383–424.
35. *Долгих Т. И., Масюкова С. А., Петренко Л. А. и др.* Эффективность и переносимость препарата Кагоцел при лечении герпетической инфекции // *Медлайн-экспресс.* 2007. № 2 (191). С. 34–36.
36. *Исаков В. А., Беляева Т. В., Исаков Д. В., Пайкачева Ю. М.* Эффективность Кагоцела в терапии вирусных инфекций // *Новые СПб врач. вед.* 2014. № 4 (70). С. 65–67.

V. A. Isakov¹, D. V. Isakov², A. V. Smirnov³

¹First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

²Research Institute For Experimental Medicine North-West Branch Of RAS, St. Petersburg

³Institute of Medical Education of the State Yaroslav Mudry University, Great Novgorod

Use of immunomodulating agents in therapy of recurrent herpesvirus infection

Herpesvirus infections result in imbalance of interferon system as well as inhibit cellular and phagocytic reactions in the body. Here, modern classifications of immunomodulators are presented, with justification of their use in therapy of viral infections. Immunomodulators were shown to be highly effective as a means of auxiliary treatment and prevention (immunorehabilitation) of relapsing genital herpes. Immunomodulators have antiviral and immunomodulating activities, well combined with other medicinal agents and well tolerated by patients.

Key words: *herpesvirus infections, genital herpes, immunomodulators*