

УДК: 616.523

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС: СТАНДАРТНЫЕ ПОДХОДЫ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

И.Н. Зуйкова¹, А.Е. Шульженко^{1,2}, Р.В. Щубелко¹, И.А. Зуйков³, И.М. Каримова²¹ ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва² ФГБУ МГМСУ, г. Москва³ МБУЗ «Правдинская поликлиника», г. Москва

Ключевые слова: вирус простого герпеса, герпесвирусная инфекция, иммунный ответ, цитокины, Лаеннек®

Хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция является большой проблемой современного здравоохранения не только за счет широкого распространения ее среди популяции населения репродуктивного возраста, но и за счет сложности контроля над этим заболеванием, несмотря на современные методы лечения. Такая ситуация сложилась в результате формирования своеобразного «порочного круга» — тяжесть течения герпесвирусной инфекции зависит от степени иммунодепрессии, при этом характер нарушений иммунной системы обусловлен иммуносупрессивными свойствами вируса. Понимание патогенеза заболевания и особенностей местного и системного иммунного ответа помогает сформировать иммунопатогенетический подход к терапии герпесвирусной инфекции. Исследование применения иммуномодулятора Лаеннек® («Japan Bioproducts Co., Ltd», Япония) в комплексной терапии показало хорошую эффективность в отношении терапии и профилактики хронической рецидивирующей вирусной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса 1-, 2-го типа.

Введение

Вирусы простого герпеса (ВПГ) 1- и 2-го типа — наиболее распространенные в популяции человека представители семейства герпесвирусов, имеющие свойства нейроиммунотропизма и обладающие способностью к пожизненной персистенции в организме. Уникальное свойство установления состояния латентности вирусного генома служит главным механизмом, направленным на выживание вируса в организме хозяина. При воздействии различных экзогенных факторов, а также при возникновении нарушений межклеточной кооперации в иммунной системе человека возможно усиление репликации вируса. Клинически это проявляется рецидивом герпетической инфекции, чаще в виде типичных высыпаний, которые могут иметь самую различную локализацию [1].

Рецидивирующее течение герпесвирусной инфекции служит причиной развития ряда имму-

нопатологических реакций, проявляющихся характерными сдвигами в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, снижением функциональной активности клеток и развитием вторичного иммунодефицита. Показано, что частота и выраженность клинических проявлений рецидивирующей герпесвирусной инфекции напрямую зависят от степени выраженности иммунодефицитного состояния [2]. В результате происходит формирование своеобразного «порочного круга» — тяжесть течения герпетической инфекции зависит от степени иммунодепрессии, при этом характер нарушений иммунной системы обусловлен иммуносупрессивными свойствами вируса.

Вирус герпеса попадает в организм через кожу или слизистые оболочки путем прямого контакта с биологическими жидкостями или поверхностями слизистой оболочки зараженного человека. Заражение может происходить от инфицированного пациента как при наличии симптомов заболевания, так и при бессимптомном вирусовыделении. Вирус размножается в эпителиальном слое и затем поднимается по сенсорным окончаниям нерва к нервному ганглию спинного мозга, где переходит в латентное состояние. При реактивации вирус перемещается

Адрес для корреспонденции

Ирина Зуйкова

E-mail: zuikova_i@mail.ru

от спинного нервного ганглия по нервному стволу в нервные окончания, вызывая повреждение кожи или слизистых, или может выделяться бессимптомно [3].

Toll-подобные рецепторы

Распознавание инфекционных патогенов, в том числе вирусных, основано на детекции механизмами врожденного иммунитета неспецифических маркеров – высококонсервативных структур (липополисахаридов, флагеллинов, нуклеиновых кислот), называемых патоген-ассоциированными молекулярными образцами (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). В данном случае речь идет об универсальных эффекторах иммунного ответа паттерн-распознающих рецепторах – pattern-recognition receptor (PRRs). Паттерн-распознающие рецепторы расположены на многих клетках иммунной системы, включая эпителиальные клетки, фибробласты, дендрциты и нейтрофилы [4, 5].

Наиболее значимыми паттерн-распознающими рецепторами в распознавании вируса простого герпеса являются Toll-like receptors (TLR), которые распознают вирусную ДНК, а в некоторых случаях непосредственно связывают вирусный гликопротеин. Решающая роль в этой группе рецепторов принадлежит TLR3, который экспрессируется на эпителии маточных труб, эндометрия, шейки матки, а также на стромальных фибробластах влагалища и шейки матки и натуральных киллерах матки. Основной сигнальный путь, активируемый при связывании лигандов TLR, приводит к экспрессии активационного фактора NF-κB и активации провоспалительных генов – цитокинов, молекул адгезии и костимуляции, факторов бактерицидности. Таким образом, через TLR в клетку поступают сигналы, включающие «гены воспаления», что инициирует запуск противовирусной программы организма человека [4, 6].

Врожденный иммунный ответ может также запускаться через механизмы, не зависящие от PRR, такие как слияние вируса с клеткой-хозяином. Первыми инфицируются клетки-мишени – кератиноциты и представители тканевых гемопоэтических клеток, в результате чего запускаются механизмы воспалительной реакции и повышается концентрация провоспалительных цитокинов в области инфицирования. Это, в свою очередь, приводит к накоплению в очаге инфекции разнообразных клеток врожденного иммунитета, включая воспалительные моноциты, NK-клетки, дендритные клетки и плазмацитоидные дендритные клетки. Активация системы комплемента ускоряет мобилизацию и способствует направленному движению клеток к очагу воспаления. Быстро нарабатываются α- и β-интерфероны, что переводит чувствительные клетки в состояние резистентности к ВПГ. Также под их влиянием усиливаются функции макро-

фагов и естественных киллеров, в результате чего разрушаются инфицированные клетки. Эта система защиты вступает в действие с первых дней контакта с вирусными антигенами [5, 7].

Специфический иммунный ответ

Активация врожденного иммунитета индуцирует адаптивный иммунитет. Передача сигналов TLR обеспечивает важную связь между врожденным противовирусным иммунитетом и адаптивным. После инфицирования вирусом простого герпеса урогенитального тракта в регионарных лимфатических узлах происходит активация наивных Т-клеток. Наивные Т-клетки индуцируют миграцию дендритных клеток, которые несут антиген из очага воспаления в ближайшие лимфатические узлы. Активированные Т-клетки направляются в урогенитальный тракт первыми, появляясь в очаге инфекции через 3 дня, достигая пиковой концентрации через 6 дней после инфицирования. CD8⁺ Т-лимфоциты появляются в урогенитальном тракте с некоторой задержкой по сравнению с CD4⁺ клетками. Благодаря специфическим цитотоксическим Т-лимфоцитам происходит HLA-зависимое прямое разрушение инфицированных клеток и индуцированная антигеном продукция цитокинов, которые способны непосредственно воздействовать на пораженные клетки или активировать макрофаги в зоне инфекционного процесса. Они способны разрушить все свободные вирионы, находящиеся в кровотоке, в межклеточном пространстве, инфицированные клетки, кроме клеток ганглиев периферической нервной системы, являющихся «резервуаром» для вирионов [8, 9].

Появление эффекторных CD8⁺ Т-лимфоцитов на слизистых оболочках половых путей зависит напрямую от ИФН-γ, продуцируемого Th1-лимфоцитами, что в свою очередь стимулирует продукцию воспалительных хемокинов CXCL9 и CXCL10. Под влиянием секреции ИФН-γ происходит восстановление экспрессии молекул класса HLA I на кератиноцитах, что является необходимым для распознавания CD8⁺ цитотоксическими лимфоцитами инфицированных клеток. Специфические CD4⁺ Т-лимфоциты выполняют несколько функций при герпесвирусной инфекции, одной из которых также является клеточная цитотоксичность. Цитотоксические CD4⁺ Т-лимфоциты способны уничтожать пораженные кератиноциты в присутствии ИФН-γ, эти клетки обнаружены на слизистой шейки матки и области герпетических повреждений кожи. Мишенями для специфического ответа CD4⁺ лимфоцитов являются на структурном уровне белки внешней оболочки (gB, gC, gD, gE и gH), текумента (VP11/12, VP13/14, VP16, VP22) и капсида (VP5), присутствующие на инфицированных клетках.

При рецидивах генитального герпеса тяжесть симптомов коррелирует со степенью вирусного распространения и скорости реакции иммунной системы на вирус. Различные популяции иммунных клеток, в том числе и вирус-специфические CD4⁺ Т-лимфоциты, плазматоидные и другие дендритные клетки инфильтрируют и персистируют в очаге вирусного поражения [10, 11].

Естественные киллеры

Естественные киллеры (NK) являются одним из важных факторов естественной врожденной резистентности. Для реализации своей функции NK-клетки используют несколько рецепторов (например, CD161, который представляет собой С-лектин и распознает концевые остатки маннозы на молекулах мембранных гликопротеинов и гликолипидов клеток; рецептор, запрещающий лизис при наличии на клетке молекул МНС-I). Особое место среди рецепторов NK-клеток занимает молекула CD16, которая экспрессируется на 75% NK-клеток. Эта молекула служит для распознавания Fc-части иммуноглобулинов, в частности IgG3 и IgG1, которые обуславливают распознавание клеток, опсонированных этими антителами.

Активаторами NK-клеток являются преимущественно α -интерфероны. Кроме того, регулятором функции NK являются ИЛ-2, ИЛ-15. NK-лимфоциты лизируют клетки, инфицированные любыми вирусами. Наряду с этим вирусы повышают цитотоксичность NK-клеток. Во время инфекции NK-клетки скапливаются в местах поражения и действуют в качестве факторов местного иммунитета. Их роль особенно велика в раннем периоде инфекции – они ограничивают и контролируют распространение вируса в первые часы и дни после заражения. Очень важным показателем иммунного ответа при вирусных инфекциях является активность NK-клеток. При острых вирусных инфекциях их активность резко повышается, а при хроническом течении – снижается при повышении их общего количества, что является неблагоприятным прогностическим признаком [12]. В ходе эволюции вирусом выработаны различные механизмы модуляции активности NK-клеток: блокирование лигандов (NKG2D) для активирующих рецепторов, синтез гомологов цитокинов человека, взаимодействие вирусных белков с ингибирующими рецепторами NK-клеток. По данным литературы, цитотоксическая активность NK-клеток снижена приблизительно у 60% больных с манифестными формами герпесвирусной инфекции. Отмечена четкая тенденция к понижению цитотоксичности NK-клеток в среднем за 7 дней до очередного рецидива и последующее ее повышение в острый период герпетической инфекции [13].

Интерфероновый и цитокиновый ответ

Существенную роль в противоинфекционной защите человека играют интерфероны – семейство белков с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. Механизм противовирусного действия интерферонов заключается в подавлении сборки вирусных белков. Их действие проявляется на стадии внутриклеточной репликации вируса. С помощью ферментов и ингибиторов они вызывают специфическое торможение транскрипции вирусного генома и подавление трансляции вирусной мРНК. В результате действия интерферонов образуется барьер из неинфицированных клеток вокруг очага вирусной инфекции, что способствует ограничению ее распространения. Активность и потенциал интерферонов генетически детерминированы. В случае присутствия в организме нескольких вирусов (при микст-инфекции) пула интерферонов, необходимых для подавления репликации вируса, может быть недостаточно, что особенно проявляется у лиц с иммунодефицитными состояниями [14].

ВПП – сильный индуктор выработки ИФН- α периферическими моноцитарно-макрофагальными клетками и дендритными клетками, имеющими фенотип CD4⁺ CD11c⁻ CD123⁺. В процесс индукции выработки ИФН вовлечены вирусные и клеточные структуры, включая гликопротеин gD и определенные хемокиновые рецепторы. Дендритные клетки способны экспрессировать Toll-подобный рецептор (TLR7), и возможно, этим путем развивается врожденный ИФН-ответ на герпесвирусную инфекцию [6].

Для герпесвирусной инфекции центральным белком, вызывающим первичный цитокиновый каскад, является гликопротеин D (gD). Этот этап выработки цитокинов включает продукцию ИФН- α/β и ФНО α посредством активации протеинкиназ. Дополнительно к немедленной gD-зависимой продукции цитокинов ВПП вызывает выработку других цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-12 – путем активации других, более медленных механизмов.

ВПП-инфекция стимулирует секрецию целого ряда цитокинов. Все они выполняют различную роль в ее формировании и течении. ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО α способствуют формированию и развитию воспалительной реакции и активации клеточного иммунного ответа (CD8⁺ цитотоксического). ИЛ-4 и ИЛ-10 уменьшают воспалительную реакцию и вместе с тем способствуют репликации вируса. ИЛ-2, ИЛ-12 и ИЛ-18 играют протективную роль при острой ВПП-инфекции и способствуют развитию Th1-зависимого специфического противовирусного ответа, усиливая синтез ИФН- γ [1, 15].

Формирование противовирусного иммунитета происходит как при манифестном, так и при бессим-

птомном 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 вируса простого герпеса), 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. Формирующийся иммунитет направлен прежде всего на нейтрализацию и удаление из организма вируса, его антигенов и зараженных вирусом клеток [12, 16].

Благодаря способности вируса простого герпеса к длительному персистированию, приводящему к снижению противовирусной иммунной защиты, лечение больных с рецидивирующим герпесом является сложной проблемой.

Стандарты лечения герпесвирусной инфекции

Согласно международным требованиям лечения герпесвирусных инфекций, ациклические нуклеозиды являются «золотым стандартом» [17–19]. Действие этих препаратов заключается в подавлении активности вирус-специфической тимидинкиназы, обеспечивающей амплификацию ДНК вируса герпеса. Однако применение исключительно противовирусной химиотерапии не позволяет достигнуть адекватного контроля над инфекцией, поскольку воздействие направлено только на активно реплицирующиеся вирусы и не способно предотвратить рецидивы после окончания лечения. По мнению многих авторов, оптимальным следует считать иммунопатогенетический подход к лечению пациентов, страдающих рецидивирующей герпесвирусной инфекцией [12, 18, 19]. В связи с этим лечение таких пациентов должно быть комплексным и проводиться на основании клинического и иммунологического обследования пациента. В тактике лечения рецидивирующего простого герпеса можно выделить следующие задачи:

- 1) ослабление выраженности клинических симптомов инфекции (зуд, жжение, боль, лихорадка и лимфоаденопатия);
- 2) сокращение срока полной реэпителизации зоны поражения;
- 3) уменьшение частоты и тяжести рецидивов;
- 4) предупреждение передачи инфекции половому партнеру или плоду.

Для достижения этих задач в настоящее время используются следующие подходы: противовирусная химиотерапия, иммунотерапия и комбинация этих методов. Уже накоплен достаточный опыт успешного применения противовирусной

химиотерапии (ацикловир, валацикловир, фамцикловир), интерферонов (реаферон, виферон), индукторов интерферонов (циклоферон, полудан, кагоцел), иммуномодуляторов широкого спектра действия (полиоксидоний, ликопид) при лечении рецидивирующего генитального герпеса [2, 14, 17]. Однако, несмотря на такое обилие и разнообразие лекарственных средств, герпетическая инфекция остается плохо контролируемой. Причинами неэффективности терапии может быть вариабельность чувствительности больных к используемым препаратам, выработка ВПГ в процессе эволюции механизмов, способствующих их собственному выживанию путем модификации эффективности иммунного ответа хозяина, а также разнообразие клинических проявлений.

Вследствие этого актуальным является применение новых препаратов иммуномодулирующей направленности в терапии рецидивирующего простого герпеса и изучение эффективности схем комплексной терапии.

Одним из новых препаратов, обладающих иммунотропным действием и применяющимся в качестве средства, улучшающего функции гепатоцитов, является Лаеннек® («Japan Bioproducts Co., Ltd», Япония). В опытах *in vivo* и *in vitro* исследовано действие Лаеннека® на факторы врожденного (фагоцитоз, естественные киллеры, цитокины) и адаптивного (клеточный и гуморальный ответ) иммунитета, а также изучены некоторые молекулярные механизмы активации клеток иммунной системы под влиянием Лаеннека®.

Показано, что в низких дозах препарат Лаеннек® достоверно повышает бактерицидную активность лейкоцитов периферической крови здоровых доноров, проявляющуюся в способности лейкоцитов уничтожать захваченный ими стафилококк. Установлено, что действие Лаеннека® в низких дозах на культуру моноцитов периферической крови здоровых доноров выражается в тенденции к стимуляции продукции провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ФНО α и ИЛ-6), а в высоких дозах препарат подавляет продукцию этих цитокинов. При исследовании функциональной активности НК-клеток путем определения их способности разрушать клетки-мишени миелобластоидной линии К-562 выявлено, что Лаеннек® в низких дозах стимулирует цитотоксическую активность НК-клеток.

Таким образом, препарат Лаеннек® *in vitro* проявляет иммуностимулирующие свойства за счет способности инициировать гуморальный иммунный ответ, повышать функциональную активность фагоцитов и НК-клеток.

На базе отделения аллергологии и иммунотерапии ГНЦ «Института иммунологии» ФМБА России нами проведено исследование применения

препарата Лаеннек® у пациентов с частыми рецидивами хронической герпесвирусной инфекции с генитальной локализацией.

Целью исследования являлась оценка безопасности и клинической эффективности препарата Лаеннек® («Japan Bioproducts Co., Ltd», Япония) у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (ХРГВИ) в открытом сравнительном рандомизированном исследовании.

Задачи исследования:

1. Оценка эффективности, безопасности и иммуномодулирующей активности препарата Лаеннек® у 30 больных с генитальной формой ХРГВИ (лечебная группа) в сочетании с препаратом Ацикловир-Акри (производства ОАО «Химфармкомбинат «Акрихин», Россия) в сравнении с эффективностью и безопасностью монотерапии Ацикловир-Акри у 30 пациентов (контрольная группа).

2. Оценка противорецидивного действия препарата Лаеннек® в течение общего срока наблюдения 90 дней после окончания лечения.

Материалы и методы исследования

На предварительном этапе отбора были сформированы две группы пациентов, которые далее вошли в исследование. Распределение пациентов по группам проводилось в соответствии с таблицей случайных чисел. Лечебную группу составили 30 пациентов с ХРГВИ в фазе обострения, получавших комбинированную терапию препаратом Лаеннек® («Japan Bioproducts Co., Ltd», Япония) и препаратом Ацикловир-Акри в соответствии с 1-й схемой. В контрольную группу вошли 30 пациентов, получавших лечение препаратом Ацикловир согласно 2-й схеме.

В исследование суммарно включены 60 больных, которые по поводу генитальной ХРГВИ обратились в ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. У всех пациентов была фаза обострения заболевания (не более 48 ч после появления высыпаний) или продромальный период.

В лечебную группу вошли 10 мужчин (33,3%) и 20 женщин (66,7%) в возрасте от 20 до 55 лет. Распределение пациентов в контрольной группе по полу было сходным: мужчины составляли 30,0%, женщины – 70,0% от общего числа обследованных в группе. Пациенты были сопоставимыми и по продолжительности заболевания в среднем от 4,7 до 7,3 года. Средний возраст пациентов в группах составил 37,4±3,7 и 33,2±4,1 года для лечебной и контрольной групп соответственно. Распределение больных в зависимости от пола и возраста представлено в табл. 1.

Проведенная диагностика методом ПЦР для подтверждения герпесвирусной инфекции показала выявление ВПГ 1-, 2-го типа в мазках с места поражения в 100% случаев.

Таблица 1. Характеристика пациентов в лечебной и контрольной группах

| Признак | | Лечебная группа n=30 | Контрольная группа n=30 |
|---------------------------------|------------|-------------------------|----------------------------|
| Средний возраст, лет | | 37,4±3,7 | 33,2±4,1 |
| пол | Мужчины, % | 33,3% | 30% |
| | Женщины, % | 66,7% | 70% |
| Длительность заболевания, лет | | 7,3±2,4 | 4,7±3,6 |
| Средняя частота рецидивов в год | | 11,2±1,3 | 10,9±2,5 |

1-я схема для лечебной группы (препарат Лаеннек® в сочетании с препаратом Ацикловир-Акри): 10,0 мл препарата Лаеннек® (5 ампул по 2,0 мл) разводили экстенпорально в 250,0 мл физиологического раствора. Введение проводили внутривенно капельно в локтевую вену 3 раза в нед, всего 10 введений на курс (3,5 нед). Суточная доза составила 10,0 мл. Препарат Ацикловир-Акри применялся внутрь из расчета 200 мг (по 1 таблетке) 5 раз в сут в течение 10 дней.

2-я схема для контрольной группы: препарат Ацикловир-Акри по 1 таблетке (200 мг) 5 раз в сут в течение 10 дней.

Результаты исследования оценивались с использованием программы STATISTICA 10.0. При анализе использовались стандартные методы описательной статистики.

При анализе эффективности в основном использовались непараметрические методы статистики. Для выявления межгрупповых различий в случае попарного сравнения использовался тест Вилкоксона–Манна–Уитни. Для визуального анализа данных использовались гистограммы и диаграммы.

Иммунологическое исследование крови основывалось на определении уровней иммуноглобулинов классов А, М, G, содержания основных субпопуляций лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, активности естественных киллеров, интерферонового и интерлейкинового статуса. Определение интерферонового статуса включало в себя следующие показатели: уровень сывороточного интерферона, спонтанная продукция интерферона альфа и гамма лимфоцитами, стимулированная продукция интерферонов альфа и гамма (ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России). Количественное содержание цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем («Протеиновый контур», «Цитокин», Россия, МБУЗ «Правдинская поликлиника»). Им-

мунологическое исследование крови проводилось у пациентов обеих групп до начала лечения и на 30-е сут от начала терапии.

Результаты и обсуждение

Продромальная фаза рецидива простого герпеса, включающая зуд, жжение или кожную гиперчувствительность в местах последующих поражений, наблюдается приблизительно у половины больных с рецидивирующим герпесом половых органов. В том случае, если продромальный период распознается, это может позволить рано начать лечение, которое будет более эффективным. Среди местных симптомов рецидива до начала лечения наиболее выражены были зуд и жжение в области поражения у пациентов обеих групп (рис. 1).

У 75% этих больных продромальная фаза продолжалась более 24 ч, при этом имела место вариабель-

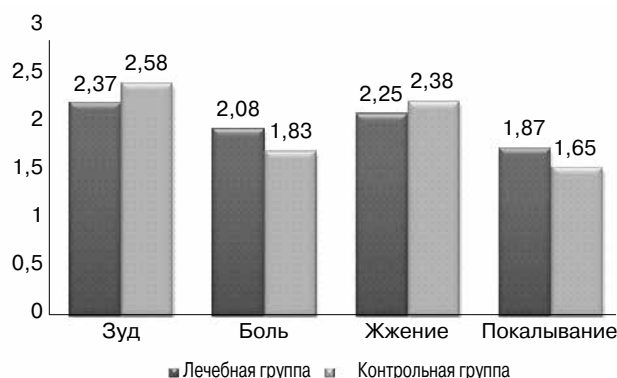


Рис. 1. Выраженность местных симптомов в баллах у пациентов до начала лечения.

0 баллов – отсутствие симптома; 3 балла – максимальная выраженность симптома

ность в течение тяжести рецидивов у пациентов как в группах, так и у каждого конкретного пациента. В начале исследования выраженность местных симптомов рецидива генитального герпеса у пациентов лечебной группы колебалась от 1,87 до 2,37 балла, в контрольной группе – от 1,65 до 2,58 балла.

Анализ продолжительности общих клинических симптомов на фоне лечения показал, что скорость купирования этих симптомов у пациентов лечебной группы превосходила показатели группы контроля. Так, головная боль купировалась у пациентов лечебной группы в среднем в течение 2 дней, повышение температуры тела сохранялось в течение 1,1 дня ($p < 0,05$).

Слабость и озноб также купировались быстрее у пациентов лечебной группы, получавших комплексную терапию Лаеннеком® и Ацикловиром, в течение 2,2 и 1,8 дня, соответственно ($p < 0,05$). Мышечная боль сохранялась с одинаковой продолжительностью у пациентов обеих групп. Симптомы изменения настроения (раздражительность, подавленность) сохранялись в среднем во всех группах от 4,5 до 5 дней (табл. 2).

Купирование местных симптомов на фоне лечения наиболее эффективно происходило у пациентов лечебной группы. Достоверные изменения касались укорочения продолжительности зуда и жжения (в среднем – на 2,3 и 1,6 дня, $p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой.

Важными критериями эффективности влияния лечения на течение рецидива герпесвирусной инфекции являются время, необходимое для образования корочек, и сроки полного выздоровления (полной реэпителизации).

Таблица 2. Длительность общих и местных симптомов у пациентов на фоне лечения

| Симптомы | | Длительность симптомов в днях, $M \pm m$ | |
|------------------|----------------------------|--|----------------------------|
| | | Лечебная группа, $n=30$ | Контрольная группа, $n=30$ |
| Общие симптомы | Повышение температуры тела | 1,1 \pm 0,2* | 2,0 \pm 0,2 |
| | Головная боль | 2,0 \pm 0,2* | 3,0 \pm 0,4 |
| | Мышечная боль | 3,4 \pm 0,2 | 4,0 \pm 0,3 |
| | Слабость | 2,2 \pm 0,2* | 2,8 \pm 0,3 |
| | Озноб | 1,8 \pm 0,2* | 2,5 \pm 0,2 |
| | Снижение настроения | 4,5 \pm 0,8 | 5,0 \pm 0,8 |
| Местные симптомы | Зуд | 3,4 \pm 0,2 * | 5,7 \pm 0,3 |
| | Боль | 3,2 \pm 0,5 | 5,5 \pm 0,2 |
| | Жжение | 2,9 \pm 0,3 * | 4,5 \pm 0,4 |
| | Покалывание | 2,8 \pm 0,1 | 4,3 \pm 0,3 |

* достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$.

В ходе проведения сочетанной терапии Лаеннеком® с Ацикловиром период образования корочек составил около 3 дней и достоверно отличался от показателей до лечения, а также контрольной группы ($p < 0,05$). Продолжительность периода выздоровления у пациентов лечебной группы получилась сходной с контрольной группой (в среднем 4,8 и 5,5 дня для 1- и 2-й группы соответственно, $p > 0,05$) (рис. 2).

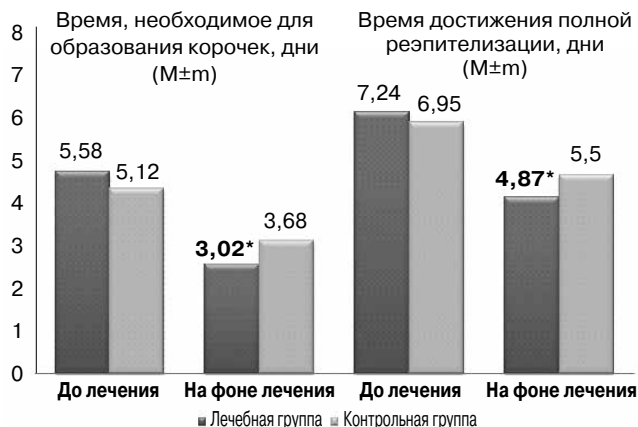


Рис. 2. Сроки образования корочек и полной реэпителизации у пациентов с генитальным герпесом на фоне лечения.
* достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$

В период проведения лечения отмечено появление повторных рецидивов у 30% пациентов в лечебной и контрольной группах.

Наблюдение за пациентами в отдаленном периоде показало изменения характера обострений герпесвирусной инфекции в лечебной группе. Так, отмечено постепенное снижение частоты обострений в лечебной группе ко 2–3-му мес наблюдения (рис. 3).

При оценке эффективности проведенной терапии препаратом Лаеннек® в течение 3 мес после лечения выявлено отсутствие рецидивов у двух человек (6,7% пациентов), сокращение частоты рецидивов в два раза и более у восьми пациентов (26,7% пациен-

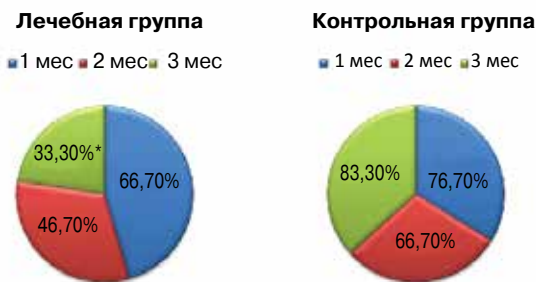


Рис. 3. Результаты клинической эффективности терапии в отдаленном периоде наблюдения.

На рис. указана доля пациентов с повторными рецидивами после лечения.

* достоверность различий с показателями контрольной группы ($p < 0,05$)

тов), а также уменьшение частоты рецидивов менее чем в два раза у 10 человек (33,3% пациентов). Всего сокращение частоты рецидивов герпесвирусной инфекции отмечено у двадцати человек, что составляет 66,7% пациентов лечебной группы.

Уменьшение тяжести течения рецидивов (т. е. снижение интенсивности зуда, жжения, болезненности в области высыпаний) отмечалось у 16 человек, что составило 53,3% пациентов лечебной группы (табл. 3).

На фоне терапии проведено динамическое исследование иммунного, интерферонового и интерлейкинового ответа у пациентов лечебной и контрольной групп до начала лечения и через 30 дней после лечения. Изучение содержания основных субпопуляций лимфоцитов у пациентов лечебной группы показало незначительные их изменения в процессе лечения.

Отмечено уменьшение содержания лейкоцитов к концу лечения в среднем от $7100 \cdot 10^9/\text{л}$ до $6592 \cdot 10^9/\text{л}$, при этом относительное и абсолютное содержание лимфоцитов сохранялось в пределах нормы (рис. 4).

В лечебной группе после завершения лечения изменялся уровень NK-клеток, недостоверно

Таблица 3. Динамика частоты и тяжести рецидивов после терапии

| Показатели | Лечебная группа, n=30 | | Контрольная группа, n=30 | |
|---|-----------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|
| | Число пациентов | Доля пациентов, % | Число пациентов | Доля пациентов, % |
| Отсутствие рецидивов в течение 3 мес наблюдения | 2 | 6,7 | 0 | 0 |
| Сокращение частоты рецидивов в 2 и более раз | 8 | 26,7 | 2 | 6,7 |
| Сокращение частоты рецидивов в 2 и менее раз | 10 | 33,3 | 4 | 13,3 |
| Отсутствие сокращения частоты рецидивов | 10 | 33,3 | 24 | 80 |
| Уменьшение тяжести течения рецидивов | 16 | 53,3 | 3 | 10 |

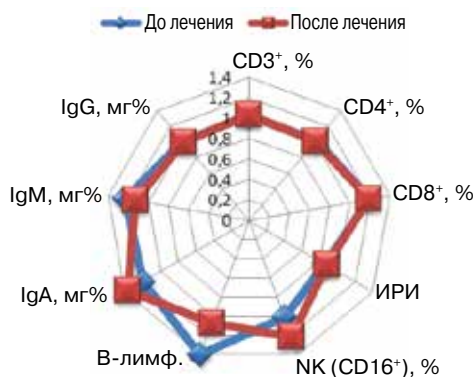


Рис. 4. Изменения показателей иммунного ответа у пациентов лечебной группы после терапии препаратом Лаеннек®

повышаясь от $10,1 \pm 1,2\%$ до $12,1 \pm 1,1\%$ в среднем. Содержание цитотоксических лимфоцитов сохранялось в пределах исходных значений, как и количество $CD4^+$ и $CD3^+$ -лимфоцитов. Также отмечена незначительная инверсия уровня В-лимфоцитов с $8,4 \pm 0,6\%$ до $6,4 \pm 1,0\%$ на 30-е сут лечения. Достоверного изменения содержания основных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG не наблюдалось.

При сравнительном исследовании с показателями контрольной группы после проведенного лечения не было выявлено достоверных отличий в динамике содержания субпопуляций лимфоцитов и иммуноглобулинов.

Наиболее значимые изменения выявлены при исследовании динамики активности НК-клеток на фоне терапии препаратом Лаеннек®. Так, у 30% пациентов лечебной группы отмечено повышение уровня активности НК-клеток ($p < 0,05$ по сравнению с показателями в контрольной группе). У большинства пациентов лечебной группы (57,6%)

показатели НК-активности не изменились, оставаясь в пределах нормальных значений (табл. 4).

Таблица 4. Динамика НК-активности на фоне терапии

| Показатели | Лечебная группа | Контрольная группа |
|------------------------------------|-----------------|--------------------|
| Повышение НК-активности | 30,0% (9 чел.)* | 10% (3 чел.) |
| Снижение НК-активности | 13,3% (4 чел.) | 33,3% (10 чел.) |
| Отсутствие изменений НК-активности | 56,7% (17 чел.) | 56,7% (17 чел.) |

* достоверность различий с показателями контрольной группы ($p < 0,05$).

Средние показатели НК-активности у 30% пациентов повысились с 32,4 до 44,0% (норма – более 25%). У остальной части группы данный показатель не изменился, сохраняясь в пределах нормальных значений (рис. 5).

Оценка показателей интерфероновой системы у пациентов лечебной группы показала наличие исходно гиперпродукции ИФН- α у 26,6% (8 чел.) пациентов и ИФН- γ у 66,7% (20 чел.) пациентов. У остальных пациентов этой группы показатели спонтанного и стимулированного синтеза ИФН- α и ИФН- γ в период обострения герпесвирусной инфекции сохранялись в пределах нормы. На фоне терапии отмечено незначительное изменение продукции ИФН- α у 80% пациентов в пределах нормы от $383,7 \pm 12,8$ пкг/мл до $315,4 \pm 26,8$ пкг/мл ($p > 0,05$).

Усиление стимулированной продукции ИФН- γ после завершения лечения получено у 16,6% паци-

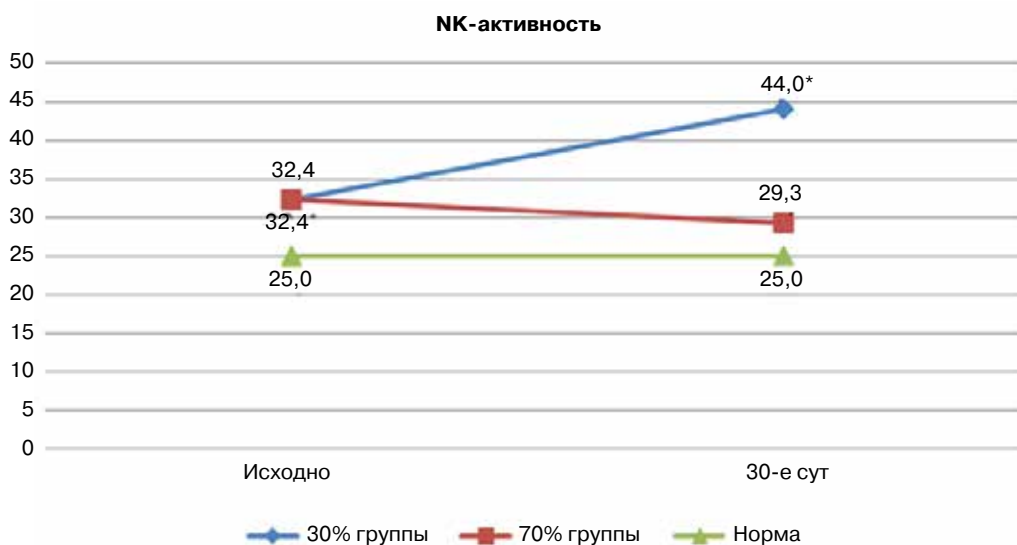


Рис. 5. Динамика активности НК-клеток на фоне терапии исследуемым препаратом Лаеннек® в лечебной группе.

* достоверность изменений до и после лечения у 30% пациентов, $p < 0,05$

В печать

ЛАЕННЕК®

ГИДРОЛИЗАТ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА

**В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ
РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ
ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
ПРЕПАРАТ ЛАЕННЕК®:**

- уменьшает частоту и тяжесть последующих рецидивов;
- улучшает показатели активности НК-клеток;
- нормализует продукцию интерферона гамма и провоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-6.



Регистрационное удостоверение
лекарственного средства №013851/01-08

ИММУНОМОДУЛЯТОР • ГЕПАТОПРОТЕКТОР

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

- улучшает метаболические процессы;
- усиливает тканевое дыхание;
- снимает интоксикацию;
- активизирует ранозаживление;
- ускоряет регенерацию клеток;
- повышает пролиферацию гепатоцитов;
- уменьшает содержание липидов и холестерина;
- подавляет развитие фиброза.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ:

- внутривенное капельное введение;
- внутримышечные инъекции.

ПОКАЗАНИЯ:

- атопический дерматит;
- псориаз;
- герпес-вирусная инфекция;
- острые и хронические гепатиты;
- жировая дистрофия печени;
- профилактика преждевременного старения.

JAPAN BIO PRODUCTS CO., LTD, ЯПОНИЯ

УНИКАЛЬНЫЙ СОСТАВ

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

123242, г. Москва, ул. Зоологическая, д. 22
8 (499) 766-20-55, 8 (499) 254-21-26
www.rhanaopt.ru
www.laennec.ru

 **RHANA®**
КОРПОРАЦИЯ

ентов с $805,3 \pm 96,8$ пкг/мл до $1507,6 \pm 191,6$ пкг/мл. Для остальных пациентов (83,4%) отмечена тенденция к нормализации исходно повышенных показателей стимулированной продукции ИФН- γ с $1395,8 \pm 98,6$ пкг/мл до $1044,6 \pm 76,3$ пкг/мл. Изменения разнонаправленного характера одновременно по двум звеньям ИФН (α и γ) наблюдались у 53,3% пациентов (табл. 5). В контрольной группе показатели стимулированной продукции ИФН- α и ИФН- γ были снижены до начала лечения. После окончания терапии эти показатели сохранялись в пределах исходных значений.

Исследование показателей содержания в сыворотке провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) показало их усиленную продукцию в период обострения герпесвирусной инфекции у 73,3% пациентов лечебной группы и 60% пациентов контрольной группы. В период завершения терапии отмечена тенденция к снижению уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 у 40% пациентов. Уровень ФНО α сохранялся повышенным у большинства пациентов в период окончания терапии и наступления ремиссии герпесвирусной инфекции (табл. 6).

Изучение цитокинового профиля обследованных больных показало, что в процессе лечения сохранялась активность провоспалительных цитокинов у большинства пациентов (60%) в обеих группах, что связано с хроническим рецидивирующим характером заболевания.

Представляется целесообразным в дальнейшем оценивать состояние противовирусного иммунного и цитокинового ответа через 3 мес после окончания терапии и в отдаленном периоде наблюдения через 6–12 мес, поскольку эффективность проведенной терапии может сохраняться в течение нескольких месяцев.

Таким образом, анализ изменения показателей иммунного ответа показал тенденцию к повышению активности НК-клеток, тенденцию к нормализации продукции интерферонов альфа и гамма на фоне лечения препаратом Лаеннек®.

В синтезе провоспалительных цитокинов отмечены сохранение повышенного уровня продукции ФНО α и тенденция к снижению активированной продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 у пациентов в лечебной группе.

В течение всего курса терапии у пациентов обеих групп выявлялись и оценивались нежелательные признаки, симптомы или медицинские состояния, связанные с назначением препарата Лаеннек®. В лечебной группе побочные явления, связанные с назначением препарата Лаеннек®, выявлены у 1 пациента в виде болезненности предплечья во время введения препарата. Повышения температуры тела, головной боли, общей слабости, сонливости зарегистрировано не было. Анализ лабораторных показателей безопасности препарата Лаеннек® показал отсутствие патологических изменений показателей

Таблица 5. Показатели интерферонового статуса у пациентов лечебной группы на фоне терапии исследуемым препаратом Лаеннек®

| Параметры | Норма | До лечения (M \pm m) | После лечения (M \pm m) |
|--|----------|------------------------|---------------------------|
| Сывороточный ИФН (пкг/мл) | 0–10 | $0,80 \pm 0,51$ | $1,02 \pm 0,24$ |
| Спонтанный ИФН (пкг/мл) | 0–50 | $15,9 \pm 0,02$ | $10,6 \pm 0,01$ |
| Стимулированный ИФН- α (пкг/мл) | 100–500 | $387,5 \pm 33,1$ | $318,3 \pm 32,6$ |
| Спонтанный ИФН- γ (пкг/мл) | 0–100 | $34,0 \pm 4,8$ | $20,4 \pm 7,5$ |
| Стимулированный ИФН- γ (пкг/мл) | 100–1000 | $1435,4 \pm 21,6$ | $1044,4 \pm 35,8^*$ |

* достоверность изменений показателей в ходе лечения $p < 0,05$.

Таблица 6. Динамика уровня провоспалительных цитокинов у пациентов на фоне терапии

| Показатель | Лечебная группа | | Контрольная группа | |
|--|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ИЛ-1 β (пкг/мл) (N до 50,0 пг/мл) | $247,8 \pm 25,6$ | $169,3 \pm 43,2$ | $197,8 \pm 25,6$ | $220,2 \pm 32,0$ |
| ИЛ-6 (пкг/мл) (N до 5,0 пг/мл) | $7,8 \pm 2,1$ | $6,9 \pm 1,8$ | $6,7 \pm 1,5$ | $7,2 \pm 2,6$ |
| ФНО α (пкг/мл) (N до 5,0 пг/мл) | $5,2 \pm 1,6$ | $3,2 \pm 1,1$ | $4,8 \pm 2,1$ | $5,1 \pm 1,8$ |

анализов крови во время лечения. Большинство пациентов оценили переносимость препарата как «хорошую» и «очень хорошую».

Заключение

Таким образом, применение препарата Лаеннек® в комплексной терапии пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией уменьшает частоту и тяжесть последующих рецидивов в 66,7% случаев. Выявлено улучшение показателей активности НК-клеток у 30% пациентов, тенденция к нормализации продукции интерферона- γ , провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 на фоне применения препарата Лаеннек®. Показано, что препарат Лаеннек® хорошо переносится пациентами при лечении хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ 1-, 2-го типа. Препарат Лаеннек® может быть рекомендован как иммуномодулятор в составе комплексной терапии для лечения и профилактики хронической рецидивирующей вирусной инфекции, вызванной ВПГ 1-, 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии. Цитокины и воспаление. 2005, № 4, с. 76-81.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб., «СпецЛит». 2013, 667 с.
3. Smith G. Herpesvirus transport to the nervous system and back again. Annual Review of Microbiology. 2012, v. 66, p.153-176.
4. Лебедева О.П., Калуцкий П.В., Пахомов С.П. и соавт. Toll-подобные рецепторы женского репродуктивного тракта и их лиганды. Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. 2010, № 22, с. 31-35.
5. Shin H., Iwasaki A. Generating protective immunity against genital herpes. Howard Hughes Medical Institute. Trends in Immunology. 2013, v. 34, p.1-15.
6. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М., «Гэотар-Медиа». 2010, 752 с.
7. Schiffer J.T., Corey L. Rapid host immune response and viral dynamics in herpes simplex virus-2 infection. Nat. Med. 2013, v. 19, p. 280-288.
8. Goethals S., Ydens E., Timmerman V., Janssens S. Toll-like receptor expression in the peripheral nerve. Glia. 2010, v. 58, p. 1701-1709.
9. Wilson A.C., Mohr I. A cultured affair: HSV latency and reactivation in neurons. Trends in Microbiology. 2012, v. 20, p. 604-611.
10. Gebhardt T., Whitney P.G., Zaid A. et al. Different patterns of peripheral migration by memory CD4⁺ and CD8⁺ T-cells. Nature. 2011, v. 477, p. 216-219.
11. Nakanishi Y., Lu B., Gerard C., Iwasaki A. CD8⁺ T-lymphocyte mobilization to virus-infected tissue requires CD4⁺ T-cell help. Nature. 2009, v. 462, p. 510-513.
12. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Иммуноterapia герпесвирусных инфекций. Иммуноterapia. Руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М., «ГЭОТАР-Медиа». 2011, 672 с.
13. Халдин А.А. Стратегия и тактика ведения пациентов с герпесвирусными инфекциями кожи и слизистых (стандартизация терапии). Клиническая дерматология и венерология. 2013, № 2, с. 84-88.
14. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., «ГЭОТАР-Медиа». 2005, 368 с.
15. Lund J.M., Hsing L., Pham T.T., Rudensky A.Y. Coordination of early protective immunity to viral infection by regulatory T-cells. Science. 2008, v. 320, p. 1220-1224.
16. Iijima N., Linehan M.M., Zamora M. et al. Dendritic cells and B-cells maximize mucosal Th1 memory response to herpes simplex virus. The Journal of Experimental Medicine. 2008, v. 205, 3041-3052.
17. Рэдклиф К. Европейские стандарты диагностики и лечения ЗППП. М., «Медицинская литература». 2006, 272 с.
18. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Новые возможности этиотропного лечения больных с высокой частотой рецидивирующего генитального герпеса. Приложение к Российскому журналу кожных и венерических болезней. 2007, № 2, с. 35-41.
19. Patel R., Alderson S., Geretti A. et al. IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes. Int. J. STD AIDS. 2011, v. 22, p. 1-10.

Статья поступила 17.11.2014 г., принята к печати 20.11.2014 г.
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

TREATMENT OF RECURRENT HERPES VIRUS INFECTION: STANDARD APPROACHES AND NEW PERSPECTIVES

Zuikova I.N.¹, Shulzhenko A.E.^{1,2}, Shchubelko R.V.¹, Zuikov I.A.³, Karimova I.M.²

¹ Institute of Immunology, Moscow, Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

³ Pravdinskya polyclinic, Moscow region, Russia

Key word: herpes simplex virus, herpesvirus infection, immune response, cytokines, laennec

Chronic recurrent herpes virus infection is a major problem of modern health care, not only due to its wide distribution among the reproductive age population, but also due to the complexity of the control of this disease, in spite of modern treatment methods. This situation is a result of the development of so called «vicious circle» — the severity of herpes virus infection depends on the degree of immunosuppression and on the nature of immune system disorders caused by immunosuppressive properties of the virus. Understanding of the pathogenesis of the disease and especially local and systemic immune response helps to shape immunopathogenetic approach to therapy of herpes virus infection. Study of immunomodulator Laennec® («Japan Bioproducts Co., Ltd», Japan) efficacy as adjuvant therapy of chronic recurrent viral infection caused by the herpes simplex viruses type 1, 2 showed good results.