

АКТИВИРОВАННАЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ КИСЛОТА

В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

В последние годы во всем мире лидирующее место отводится вирусным инфекциям, что связано с их повреждающим действием на организм в целом и на репродуктивную систему человека в частности. Серьезную медико-социальную проблему представляет собой герпесвирусная инфекция, которая является одной из наиболее распространенных вирусных инфекций человека. Более 90% населения во всем мире инфицированы одним или несколькими серотипами вируса герпеса. Рецидивирующими герпесвирусными заболеваниями страдает 2–12% населения.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, вирус простого герпеса, рецидивирующий генитальный герпес, противовирусная терапия, иммунокоррекция, активированная глицирризиновая кислота.

P.R. ABAKAROVA, PhD in medicine, E.A. MEZHEVITINOVA, MD, A.N. MGERYAN, E.R. DAVLETKHANOVA, PhD in medicine
Academician Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ACTIVATED GLYCYRRHIZIC ACID IN COMPLEX THERAPY OF RECURRENT GENITAL HERPES

In recent years viral infections take the worldwide leading place due to their damaging effect on the body in general and reproductive system in particular. Herpes infection is a serious medico-social problem, which is one of the most common human viral infections. More than 90% of the population worldwide are infected with one or more serotypes of the herpes virus. Recurrent herpes virus diseases affects 2–12% of the population.

Keywords: herpes virus infection, herpes simplex virus, recurrent genital herpes, antiviral therapy, immunotherapy, activated glycyrrhizic acid.

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место после гриппа в качестве причин смерти от вирусных инфекций [1, 2].

Вирусы герпеса способны поражать практически все органы и системы организма человека. К проявлениям герпесвирусной инфекции относятся поражения кожи и слизистых оболочек (оролабиальный и генитальный герпес), герпетический кератоконъюнктивит, герпетический энцефалит и герпетическая инфекция новорожденных [3]. Наиболее частыми проявлениями герпесвирусной инфекции является генитальный и оролабиальный герпес [4].

В мире у более чем 530 млн человек диагностируется вирус, вызывающий генитальный герпес (ВПГ 2-го типа) [5]. В Российской Федерации показатели заболеваемости генитальным герпесом в 2015 г. составили 13,5 на 100 тыс. населения [6].

Генитальный герпес – хроническое, рецидивирующее, вирусное заболевание, передающееся преимущественно половым путем.

В большинстве случаев (70–80%) основным возбудителем генитального герпеса является ВПГ 2-го типа, реже – 1-го типа (20–30%), либо наблюдается коинфекция обоих типов. ВПГ 1-го типа становится все более частым возбудителем генитального герпеса в развитых странах [2, 7, 8].

Вирусы герпеса могут передаваться разными путями, но наибольшее значение имеет половой путь передачи инфекции. Инфицирование происходит при половом контакте с партнером, у которого имеется клинически выраженная или бессимптомная герпетическая инфекция. Заражение генитальным герпесом происходит обычно в возрасте 15–30 лет и связано с ростом половой активности в этой возрастной группе [9].

После первичного инфицирования латентная персистенция вируса продолжается всю жизнь. Как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, при герпесвирусной инфекции развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы. Периодически происходит активация вируса, которая может сопровождаться появлением болезненных высыпаний на половых органах или протекать бессимптомно с возможностью передачи вируса партнеру при отсутствии или наличии незначительных высыпаний.

В клинической практике различают первый клинический эпизод и рецидивирующий генитальный герпес. Клинические проявления при первом клиническом эпизоде данного заболевания характеризуются более тяжелым и продолжительным течением. При первичном инфицировании в области наружных половых органов отмечается появление сгруппированных болезненных

пузырьков, которые в дальнейшем вскрываются с образованием эрозий. Эти явления сопровождаются продолжительными местными симптомами: болью, зудом, жжением. Инкубационный период составляет 2–10 дней [3, 10].

У женщин чаще всего поражаются вход во влагалище, устье мочеиспускательного канала или половые губы. Но могут также отмечаться и поражения промежности, перианальной области, бедер и ягодиц, причем у 70% женщин диагностируется цервицит.

Внешний вид шейки матки обычно не изменен, хотя иногда ее поверхность может быть гиперемизированной, рыхлой, покрытой эрозиями и гнойным экссудатом [10].

Кроме чувства жжения и парестезий в области высыпаний, могут отмечаться жалобы на дизурию и системные симптомы – лихорадка, утомляемость и регионарная паховая лимфаденопатия. Следует отметить, что первичный генитальный герпес у женщин протекает более остро и длительно, чем у мужчин [11]. Продолжительность первого эпизода без лечения может составлять 2–3 нед.

У 50% людей после первого эпизода генитального герпеса возникает по меньшей мере один рецидив заболевания в течение жизни. По сравнению с инфекцией, обусловленной ВПГ 1-го типа, при генитальном герпесе, обусловленном ВПГ 2-го типа, наблюдаются более частые рецидивы. Частота рецидивов коррелирует с тяжестью первичной инфекции: чем тяжелее протекает первый эпизод, тем чаще возникают рецидивы в будущем [9, 11, 12].

В большинстве случаев (70–80%) основным возбудителем генитального герпеса является ВПГ 2-го типа, реже – 1-го типа (20–30%), либо наблюдается коинфекция обоих типов. ВПГ 1-го типа становится все более частым возбудителем генитального герпеса в развитых странах

Снижение иммунологической реактивности организма, психоэмоциональное напряжение, переохлаждение или перегрев организма, тяжелые интеркуррентные заболевания, резкая перемена климата, ультрафиолетовое облучение, менструации, медицинские манипуляции (аборт и введение внутриматочного средства, гистероскопия и др.) являются факторами, способствующими рецидивированию генитального герпеса.

Клинические проявления рецидивирующего генитального герпеса могут быть разными – от бессимптомного выделения вируса из половых путей до очень болезненных сливных изъязвлений. В большинстве случаев в продромальном периоде за несколько часов до появления высыпаний больные ощущают зуд, жжение, болезненность или покалывание в зоне поражения, в некоторых случаях боль иррадирует в ногу, паховую область и ягодицы. Чаще во время рецидива вместо истинной язвы образуются микроскопические везикулезно-язвенные очаги. В ряде случаев типичных высыпаний не наблюдается, а в области наружных половых органов появляются отечность, чувство дискомфорта, болевые ощущения и лимфаденит.

В зависимости от частоты обострений выделяют три степени тяжести рецидивирующего генитального герпеса [13]:

- легкую – обострения 3–4 раза в год, ремиссия не менее 4 мес.;
- средней тяжести – обострения 4–6 раз в год, ремиссия не менее 2–3 мес.;
- тяжелую – ежемесячные обострения, ремиссии от нескольких дней до 6 нед.

В клинической практике различают первый клинический эпизод и рецидивирующий генитальный герпес

Типичные клинические проявления генитальной герпесвирусной инфекции хорошо узнаваемы, но не стоит забывать о том, что проявления могут широко варьировать у отдельных пациентов. У многих из них поражения в области гениталий могут быть приняты за другие генитальные дерматозы. В связи с этим стоит избегать постановки диагноза только на основании клинической картины, особенно при выявлении атипичных симптомов [14]. Для уточнения этиологии заболевания, особенно при атипичных формах инфекции, а также с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями исследуются содержимое везикул, соскобы со слизистой оболочки уретры, влагалища, цервикального канала, эндометрий, биологические жидкости и секреты организма (кровь, слизь, моча, слезная жидкость).

Применяют разные методы:

- молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в режиме реального времени);
- вирусологические – обнаружения и идентификации ВПГ;
- иммуноморфологические – выявление антигена ВПГ с помощью прямой и непрямой иммунофлуоресценции;
- серологические – выявление специфических антител к ВПГ (иммуноглобулины – IgA, IgM, IgG) и антигена методом иммуноферментного анализа.

У всех пациентов с первичным эпизодом генитального герпеса необходимо проводить типирование вируса, определяя ВПГ 1-го и 2-го типа с целью выбора правильного подхода к лечению, профилактике и консультированию пациента [15, 16].

К сожалению, современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека. Поэтому целью лечения являются подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции.

Тактика лечения во многом определяется частотой и степенью тяжести обострений, наличием психосоциальных проблем у пациента, а также возможностью риска передачи инфекции половому партнеру. В соответствии с международными рекомендациями (CDC, IUSTI) в качестве лекарственных препаратов для лечения генитального герпеса должны использоваться пероральные аналоги

нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) в виде эпизодической или супрессивной терапии. Ациклические нуклеозиды (аналоги нуклеозидов) специфически встраиваются в вирусные ДНК, обрывают процесс репликации вирусов на любой стадии и препятствуют образованию новых вирусов. Эффективность ацикловира, валацикловира, фамцикловира и различных режимов их дозирования для лечения герпесвирусной инфекции продемонстрирована во многих клинических исследованиях.

Лечение должно быть направлено на следующие цели:

- снизить тяжесть и продолжительность текущего рецидива;
- снизить частоту последующих рецидивов;
- предотвратить передачу вируса партнеру.

Длительность, интенсивность и требуемый объем лечения больных генитальным герпесом определяются клинической формой, стадией и тяжестью течения процесса. Возможность проведения противовирусной терапии должна рассматриваться во всех случаях постановки диагноза генитальной герпесвирусной инфекции.

У 50% людей после первого эпизода генитального герпеса возникает по меньшей мере один рецидив заболевания в течение жизни

Течение и ведение первичных эпизодов генитального герпеса часто определяют дальнейшее развитие инфекции. Поэтому пациентам с первым клиническим эпизодом генитального герпеса необходимо назначение противовирусной терапии [12, 14, 17].

Отечественные специалисты считают правомочным с целью блокады персистенции вируса применение противовирусной терапии в сочетании с иммунокоррекцией и интерферонотерапией.

Одним из противовирусных и иммуностимулирующих средств для местного применения, в том числе в качестве профилактики рецидивов заболевания, является Эпиген Интим спрей 0,1%. В состав препарата Эпиген Интим спрей входит активированная глицирризиновая кислота – вещество, получаемое путем экстракции из растительного сырья (корня солодки), которая оказывает комплексное противовирусное, иммуностимулирующее, противовоспалительное, противозудное и регенерирующее действие.

Механизм действия активированной глицирризиновой кислоты связан с ее способностью увеличивать количество и активность Т-лимфоцитов, принимающих участие в борьбе с инфекцией, и индуцировать синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При применении препарата отмечается уменьшение уровня иммуноглобулина G и повышение уровня иммуноглобулинов M и A.

Активированная глицирризиновая кислота оказывает противовирусное действие в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов *in vitro* и *in vivo* (Varicella Zoster, цитомегаловируса, ВПГ (I и II типа) и папилломавируса человека различных типов, в том числе онкогенных).

Прямое противовирусное действие активированной глицирризиновой кислоты обусловлено нарушением репликации вирусов на ранних стадиях, а также способностью вызывать выход вириона из капсида, препятствуя его проникновению в клетки.

Опосредованное противовирусное действие обусловлено повышением местного иммунного ответа.

Активированная глицирризиновая кислота способствует инаktivации чувствительных вирусов в концентрациях, нетоксичных для клеток, которые нормально функционируют. К действию препарата Эпиген Интим спрей чувствительны как немутантные штаммы, так и мутантные штаммы вирусов, которые обладают резистентностью к ацикловиру и йодоуридину.

Эпиген Интим спрей стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Активный компонент препарата замедляет высвобождение кининов и синтез провоспалительных цитокинов (в частности, простагландинов) в очаге воспаления. Эпиген Интим спрей ускоряет эпителизацию, способствует скорейшему восстановлению слизистой оболочки половых органов.

При местном применении активный компонент препарата Эпиген Интим спрей депонируется в очаге воспаления. Системная абсорбция активированной глицирризиновой кислоты незначительна. После местного применения в плазме крови активный компонент определяется в следовых количествах¹.

Внутри каждой упаковки Эпиген Интим спрей есть распылительная насадка для глубокого интравагинального введения. Насадка упакована в индивидуальную многоразовую Zip-Lock-упаковку.

Под наблюдением в научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» находились 36 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $24,5 \pm 3,1$ года) с клинически верифицированным и лабораторно подтвержденным диагнозом рецидивирующего генитального герпеса.

Целью лечения являются подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции

Диагноз устанавливали на основании анамнестических данных, жалоб, осмотра пациенток, а также выявления ДНК ВПГ 1-го и 2-го типа в соскобах из цервикального канала и очагов поражения методом ПЦР в режиме реального времени.

Согласно анамнестическим данным, давность заболевания до 1 года отмечали 8 (22,2%) пациенток, от 1 года до 5 лет – 22 (61,1%), от 5 до 10 лет – 6 (16,7%).

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Эпиген Интим спрей 0,1% для местного и наружного применения. Регистрационный номер: П Н 011741/02 от 22.07.2008.

Рецидивы не более 3–4 раз в год (легкая тяжесть течения заболевания) наблюдались у 7 (19,4%) пациенток, 17 (47,2%) отмечали не более 6–8 рецидивов в год (средняя тяжесть течения заболевания), и у 12 (33,3%) отмечались ежемесячные рецидивы (тяжелое течение заболевания). Длительность течения рецидива до 7 дней была у 10 (27,8%) женщин, от 7 до 10 дней – у 19 (52,8%) и 10 и более – у 7 (19,4%) пациенток. В среднем продолжительность рецидива составила $8,2 \pm 1,3$ дня.

Механизм действия активированной глицирризиновой кислоты связан с ее способностью увеличивать количество и активность Т-лимфоцитов, принимающих участие в борьбе с инфекцией, и индуцировать синтез собственных (эндогенных) интерферонов

Жалобы на высыпания на коже и слизистых наружных половых органов предъявляли при обращении все пациентки (100%). Зуд и жжение отмечались у 33 (91,7%) пациенток, боль в местах поражения и чувство дискомфорта – у 30 (83,3%), слабость и быстрая утомляемость – у 13 (36,1%), увеличение паховых лимфоузлов – у 6 (16,7%). При гинекологическом осмотре определялись типичные сгруппированные пузырьковые высыпания на коже и гиперемизированных слизистых оболочках гениталий: на больших половых губах – у 20 (55,6%), в области малых половых губ – у 12 (33,3%), в перианальной области – у 4 (11,1%).

Всем пациенткам назначали традиционную противовирусную терапию ацикловиром в дозе 200 мг 5 р/сут в течение 5 дней. В комплексное лечение, кроме этиотропной, была добавлена местная терапия препаратом активированной глицирризиновой кислоты Эпиген Интим спрей 0,1%, который применялся 5 р/сут на область наружных половых органов и интравагинально в течение 14 дней. После купирования рецидива – наружно и интравагинально 3 р/сут в течение 10 дней. Противовирусную терапию начинали одновременно с применением Эпиген Интим спрея.

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям:

- Значительное улучшение – сокращение длительности рецидива и/или увеличение длительности ремиссии в 2 раза и более.
- Улучшение – сокращение длительности рецидива и/или увеличение длительности ремиссии менее чем в 2 раза.
- Отсутствие эффекта – нет изменений в течении заболевания.

На фоне проведенной терапии длительность течения рецидива и период реэпителизации сократились в среднем с $8,2 \pm 1,3$ до $4,3 \pm 1,4$ дня. Регресс субъективных симптомов, таких как боль, жжение, зуд,

Эпиген Интим

Спрей для наружного и местного применения 0,1%

Действующее вещество – глицирризиновая кислота активированная
Форма выпуска: флаконы 60 мл и 15 мл

Вагинальная
распылительная насадка
в комплекте



П N01174/02 ОТ 22.07.2008

**Эпиген Интим спрей —
местный противовирусный
иммуностимулирующий препарат
с тройным эффектом:**

- подавляет репликацию и размножение вирусов простого герпеса (I и II типов), вирусов папилломы человека и цитомегаловирусов
- вызывает выход вириона из капсида, препятствуя проникновению вирусов в клетки и защищая здоровые клетки
- повышает местный иммунный ответ, способствуя выработке собственных интерферонов*



К действующему веществу
Эпиген Интим спрея высокочувствительны
даже мутантные штаммы вирусов,
резистентные к ацикловиру*

Эпиген Интим спрей
разрешен к применению
во время беременности
и лактации



Эпиген Интим спрей произведен по заказу «Хемигруп Франс С.А.», Франция
для ООО «Инвар», Россия

*Более подробную информацию можно найти в инструкции по применению
и на сайте www.epigen.ru

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Рисунок. Средняя продолжительность рецидивов генитального герпеса



наблюдался через 1–3 дня (в среднем $2,2 \pm 0,2$ дня), также отмечались быстрое разрешение элементов и ускорение образования корочек и эпителизации. При оценке результатов проведенного лечения через 3 и 6

месяцев наблюдения длительность межрецидивного периода увеличилась в 1,5–2 раза у 30 (83,3%) пациенток (в основном с легким и среднетяжелым течением процесса). Значительное улучшение отмечалось у 21 (58,3%) пациентки, улучшение – у 10 (27,8%). Отсутствие эффекта наблюдалось у 5 (13,9%) пациенток с тяжелым течением рецидивирующего генитального герпеса (рис.). Побочных реакций в процессе лечения и наблюдения не отмечено ни у одной из пролеченных пациенток.

Общая оценка эффективности комплексной терапии (ацикловир + Эпиген Интим спрей) была расценена и врачом, и пациентами как хорошая. Таким образом, комплексная терапия с применением спрея Эпиген Интим (по схеме: 5 р/сут наружно и интравагинально в течение 14 дней, затем 3 р/сут еще в течение 10 дней) способствует сокращению продолжительности рецидива, более быстрому и безболезненному заживлению герпетических поражений кожи и слизистых оболочек, увеличению продолжительности периода ремиссии, а также повышает эффективность этиотропной терапии, тем самым улучшая качество жизни больных генитальной герпесвирусной инфекцией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Документ ВОЗ. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними. 2006–2015 гг. М., 2007.
2. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция (Рекомендации для врачей). СПб., 2006.
3. Modi S, Van L, Gewirtzman A et al. Single-day treatment for orolabial and genital herpes: a brief review of pathogenesis and pharmacology. *Ther Clin Ris Man*, 2008, 4(2): 409–17.
4. Simpson D, Lyseng-Williamson KA. Famciclovir: a review of its use in her-pes zoster and genital and orolabial herpes. *Drugs*, 2006, 66: 2397–416.
5. ВОЗ. Информационный бюллетень. 2013, 110 с.
6. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дермато-венерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи (Статистические материалы). М., 2016. с. 99. www.mednet.ru.
7. Bartlett BL, Tying SK, Fife K et al. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: The RELIEF trial. *J Clin Virol*, 2008, 43: 190–5.
8. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F et al. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol*, 2001, 144: 818–24.
9. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Int Med*, 2008, 168(11): 1137–44.
10. Борисенко К.К. Генитальный герпес. В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес. Под ред. Л.Н. Хахалина. М.: Фармаграфикс, 1997: 75–82.
11. Nadelman CM, Newcomer VD. Herpes simplex virus infections: new treatment approaches make early diagnosis even more important. *Post-grad Med*, 2000, 107: 189–200.
12. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016: 655–664.
13. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М.: Литтерра, 2005: 677–81.
14. Пател Р, Алдерсон С., Геретти А. и др. Европейское руководство по ведению больных генитальным герпесом (2010 г.). *Эффективная фармакотерапия (акушерство и гинекология)*, 2012, 2: 4–15.
15. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клин. рекомендации. М., 2012: 20–4.
16. Кузьмин В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин. *Лечащий врач*, 2009, 3: 42–7.
17. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Cent Dis Control Prev*, 2010: 20–5.