

Современные аспекты комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса

В.Л. Тютюнник^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-5830-5099, tioutiunnik@mail.ru

Н.Е. Кан¹, ORCID: 0000-0001-5087-5946, kan-med@mail.ru

Н.В. Тютюнник¹, tysia07@bk.ru

Е.Е. Солдатова¹, katerina.soldatova95@bk.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Перинатальный центр Европейского медицинского центра; 125040, Россия, Москва, ул. Правды, д. 15, стр. 1

Резюме

Частота генитального герпеса, регистрирующаяся в разных странах, значительно увеличилась за последние годы, что во многом связано с распространением бессимптомной или атипичной форм. Частые рецидивы герпетической инфекции характеризуются изменениями иммунологического статуса. Авторы представленной статьи проанализировали данные зарубежных и отечественных исследований, посвященных терапии заболевания, систематизировали сведения об особенностях противовирусных химиопрепаратов, применяемых в лечении генитального герпеса, выделили критерии эффективности и длительности супрессивной терапии и целесообразности ее комбинации с курсами иммуномодулирующих лекарственных средств. В статье обобщен собственный опыт авторов по лечению генитального герпеса у 50 пациенток, которые методом произвольной выборки были разделены на 2 группы: группу 1 (основную) составили 25 женщин, получавших противовирусную (ацикловир и его аналоги) и иммуномодулирующую терапию (аминодигидрофталазиндион натрия в суппозиториях), группу 2 (сравнения) – 25 пациенток, получавших только противовирусную терапию. Критериями включения пациенток являлись: наличие анамнеза, клинической картины генитального герпеса в периоде продромы или обострения, при этом не более 48 ч от момента появления высыпаний.

При оценке эффективности лечения отмечено, что в основной группе пациенток исчезновение везикул и образование корочек на фоне лечения аминодигидрофталазиндионом натрия отмечалось уже на 2–3-й день от начала лечения, в то время как в группе сравнения острая фаза местного воспаления купировалась лишь к 4–5-му дню. Полная реэпителизация в основной и группе сравнения наступила к 6–7-му дню лечения. При этом возбудитель ВПГ-2 в мазках методом ПЦР не выявлялся у 24 (96,0%) женщин основной группы и у 23 (88,0%) группы сравнения. В процессе лечения препаратом свежие высыпания ни у кого не наблюдались. Кроме того, отмечено увеличение длительности клинической ремиссии в основной группе до 3 мес. (в среднем до 55 дней).

Таким образом, включение в комплексную специфическую противовирусную терапию иммуномодулирующих препаратов способствует более быстрому достижению клинического эффекта, позволяет снизить частоту рецидивов и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: генитальный герпес, рецидив, комплексная терапия, иммуномодуляторы, аминодигидрофталазиндион натрия

Для цитирования: Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е. Современные аспекты комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса. *Медицинский совет*. 2021;(3):144-151. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-144-151.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Modern aspects of complex therapy for recurrent genital herpes

Victor L. Tyutyunnik^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-5830-5099, tioutiunnik@mail.ru

Natalia E. Kan¹, ORCID: 0000-0001-5087-5946, kan-med@mail.ru

Nataliya V. Tyutyunnik¹, tysia07@bk.ru

Ekaterina E. Soldatova¹, katerina.soldatova95@bk.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Perinatal Center European Medical Center; 15, Bldg. 1, Pravda St., Moscow, 125040, Russia

Abstract

Incidence of reported cases of genital herpes in different countries has increased dramatically during the last years, which is essentially caused by spread of asymptomatic or atypical types of herpes. Frequent relapses of herpes infection are characterized by changes in the immunological status. The authors of presented article analysed the findings of foreign and domestic studies on the treatment of the disease, systematized information about the features of antiviral chemotherapy drugs used in the treat-

ment of genital herpes, identified criteria for the efficacy and duration of suppressive therapy, and the feasibility of its combination with courses of immunomodulatory drugs. The article summarizes the authors' own experience in the treatment of genital herpes in 50 patients, who were randomly divided into 2 groups: (active treatment) group 1 consisted of 25 women who received antiviral (acyclovir and its analogues) and immunomodulatory therapy (aminodihydrophthalasindione sodium, suppositories), (comparison) group 2 consisted of 25 patients who received antiviral therapy only. The following were criteria for the inclusion of patients: genital herpes history, clinical presentation of genital herpes during the prodromal period or exacerbation, and no more than 48 hours after the rash occurred.

The results of evaluation of the treatment effectiveness showed that the vesicles disappeared and the crusts formed during aminodihydrophthalasindione sodium therapy in the active treatment group of patients as early as Day 2–3 after starting treatment, while the acute phase of local inflammation in the comparison group was reversed only by Day 4–5. Complete reepithelialization occurred in the active treatment and comparison groups by Day 6–7 of the treatment. At the same time, the PCR test did not detect HSV-2 in smears in 24 (96.0%) women in the active treatment group and in 23 (88.0%) women in the comparison group. No one had any fresh rashes in the course of treatment with the drug. In addition, the authors reported prolongation of clinical remission in the active treatment group up to 3 months (up to 55 days on average).

As can be seen from the above, the inclusion of immunomodulatory drugs in the combination specific antiviral therapy leads to faster achievement of the clinical effect, allows to reduce frequency of relapses and improves the patients' quality of life.

Keywords: genital herpes, recurrent, complex therapy, immunomodulators, aminodihydrophthalasindione sodium

For citation: Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Tyutyunnik N.V., Soldatova E.E. Modern aspects of complex therapy for recurrent genital herpes. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(3):144–151. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-144-151.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе вирусные инфекции репродуктивной системы связаны с определенными диагностическими и терапевтическими трудностями [1, 2]. Наиболее распространенным и часто встречающимся является генитальный герпес (ГГ) [3, 4]. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), данное заболевание относится к коду А60.0 «Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта».

Возбудителем герпетических заболеваний является вирус простого герпеса (ВПГ) – облигатный внутриклеточный паразит, принадлежащий к подсемейству α -вирусов в семействе герпес-вирусов. Идентифицировано два серотипа данного вируса: первый тип (ВПГ-1) поражает преимущественно кожу и слизистую оболочку губ, глаз, носа и др.; второй тип (ВПГ-2) является возбудителем ГГ. Развитие последнего возможно также и при возникновении смешанной инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2. Данный вирус обладает пантропизмом, т. е. способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы [5, 6].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ВПГ впервые был выделен в 1912 г. из жидкости герпетического пузырька у человека. Вирион имеет неправильную сферическую форму, состоит из четырех структурных компонентов: электронно-плотной сердцевины, икосаэдрального нуклеокапсида, электронно-плотной внутренней и внешней оболочек или мембран. В чувствительных клетках, инфицированных ВПГ, синтез вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) начинается через 3 ч после заражения. ВПГ проходит онтогенетический цикл развития в ядре и цитоплазме инфицированной клетки, при этом нуклеокапсид формируется в ядре,

а оболочка вириона – преимущественно в цитоплазме с участием мембранных элементов клетки. Процесс размножения вирусов включает следующие этапы: прилипание к клетке хозяина; раздевание и разрушение вириона; пенетрацию в клетку; продукцию вирусных потомков (синтез и сбор вирусных компонентов); освобождение новых вирионов, после чего путем рецепторного пиноцитоза вирус проникает в клетку хозяина [7, 8].

Попав в организм человека, вирус простого герпеса (ВПГ) сохраняется в нем на протяжении всей жизни, периодически вызывая рецидивы заболевания различной степени тяжести. Прослеживается определенная тенденция к фиксированности очагов высыпания, что объясняется поражением только нескольких ганглиев, которые иннервируют ограниченную зону кожи и слизистых [9, 10].

Входными воротами для ГГ служат слизистые оболочки половых органов и поврежденные кожные покровы. Первичное заражение сопровождается репликацией (размножением) вируса в месте инвазии с последующим его распространением либо по нервному стволу, либо гематогенным путем. Кроме того, возможен переход вируса герпеса в латентное состояние и в тканях центральной нервной системы, что подтверждается наличием вирусной ДНК в головном мозге [11, 12].

При гематогенном пути распространения инфекции вирусемия является обязательным этапом как первичного, так и рецидивирующего ГГ. Установлено, что ВПГ оседает в строме эритроцитов, он также обнаруживается в лейкоцитах, тромбоцитах и лимфоцитах. Следует особо подчеркнуть, что вирусемия у больных определяется как в период обострения инфекционного процесса, так и в стадии ремиссии. Вирус герпеса может находиться и в лимфатической системе, в свободном состоянии или связанным с лимфоцитами, при определенных условиях размножается в Т- и В-лимфоцитах. При персистенции инфекции данный вирус может длительно находиться в коже, слизистых и половых секретах [13, 14].

В настоящее время предложены две альтернативные гипотезы для объяснения персистенции вируса и возникновения рецидива заболевания: статическая и динамическая. Ряд авторов придерживаются статической теории, согласно которой вирус находится в клетках паравертебральных сенсорных ганглиев в интегрированном или свободном непродуктивном состоянии [5, 15]. Под влиянием «пускового» фактора вирус из ганглия центрально мигрирует по аксону периферического нерва и активно репродуцируется в эпителиальных клетках. Другие исследователи являются сторонниками динамической теории, которая предполагает, что репродукция и выделение из ганглия небольшого количества вируса происходит постоянно [16, 17]. Если количество размножающихся вирусных частиц превышает определенный порог, то они по периферическим нервам возвращаются из сакральных ганглиев к половым органам, где размножаются в эпидермисе, что и приводит к характерным рецидивам или бессимптомному выделению вируса.

Характерной особенностью герпес-вирусов является способность пожизненно персистировать в организме хозяина и вызывать рецидивы заболеваний на фоне иммунной дисфункции. В латентной фазе экспрессируется ограниченное количество вирусных генов, поддерживающих вирус в неактивном состоянии. Реактивация, т. е. переход от персистенции к активной репликации, наблюдается при нарушении динамического равновесия между иммунным гомеостазом и вирусами, что отражает срыв контролирующих механизмов хозяина [18, 19].

По клинико-морфологическим проявлениям ГГ подразделяется на:

- Первичный клинический эпизод ГГ (отсутствие в крови IgG АТ к ВПГ-1).
- Первичный клинический эпизод ГГ при существующей инфекции (первичный эпизод вторичной инфекции, наличие IgG-антител к ВПГ-1).
- Рецидивирующий ГГ.
- Атипичный ГГ.
- Бессимптомный ГГ [20].

Клинические проявления в случае первичного эпизода ГГ наиболее выражены, инкубационный период длится от 10 дней до 2–3 нед., в среднем от 3 до 14 дней. За 7 дней до появления типичных герпетических высыпаний и в течение 7 дней после заживления герпетического очага может быть источником заражения [9, 20].

По данным литературы, только 20% инфицированных ВПГ имеют диагностированный ГГ, 60% – атипичную форму и 20% – бессимптомную форму. Бессимптомная форма представляет наибольшую опасность, т. к. такие пациенты чаще всего становятся источниками инфицирования, а беременные – источником инфицирования ребенка [2, 8, 11, 19].

Типичная форма начинается с появления отечной эритемы, трансформирующейся в везикулы, переходящие в эрозии, самостоятельно эпителизирующиеся без образования рубцов. Высыпания чаще локализуются на слизистой влагалища, шейки матки, половых губах, преддверии влагалища, на коже промежности, вокруг ануса и на

ягодицах. Длительность высыпаний в среднем составляет 10–14 дней, но без лечения может удлиняться до месяца. Период вирусывыделения продолжается от 11 до 30 дней после заживления всех элементов [1, 12, 16].

Клиническими критериями диагностики атипичной формы являются: стойкие выделения из половых путей, упорная вульводиния, рецидивирующие фоновые заболевания шейки матки, тазовый ганглионеврит, кондиломы вульвы, при этом эрозивно-язвенных элементов на слизистых и коже у больных не выявляется.

Бессимптомная форма ГГ характеризуется реактивацией ВПГ без каких-либо симптомов заболевания. У 70% больных заражение происходит от бессимптомного полового партнера. Именно при бессимптомном вирусывыделении отмечается наибольший риск развития неонатального герпеса.

Лабораторными критериями диагностики является обнаружение ДНК ВПГ методом ПЦР в реальном времени в слизи цервикального канала или в очаге поражения на слизистой и коже (высокая чувствительность и специфичность > 90%).

ЛЕЧЕНИЕ

Имеются значительные методические и практические трудности в лечении рецидивирующего ГГ из-за пожизненного носительства и персистенции вируса в организме человека, которые не могут быть преодолены использованием современных противовирусных химиопрепаратов. Основными задачами противогерпетической терапии являются уменьшение клинических проявлений заболевания, улучшение качества жизни и предупреждение рецидивов и передачи инфекции половому партнеру или новорожденному [5]. Стратегия лечения больных рецидивирующим ГГ определяется частотой рецидивов и тяжестью клинических симптомов (на основании субъективной оценки больного), состоянием иммунной системы, психосоциальными последствиями инфекции, а также экономическими аспектами терапии [3, 5, 7]. При лечении больных, страдающих рецидивирующим ГГ, предпочтение следует отдавать противовирусной химиотерапии [1, 5, 9, 15, 18]. Целесообразно комбинировать химиопрепараты с иммуномодулирующими препаратами [3, 7]. Препаратами первой линии являются ациклические нуклеозиды – ацикловир и различные его аналоги (валацикловир, фамцикловир).

Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Применение ациклических нуклеозидов сокращает длительность эпизода и уменьшает выраженность симптомов [5, 9, 10, 14].

Схемы лечения (назначается один из нижеперечисленных препаратов):

Лечение первичного клинического эпизода генитального герпеса:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7–10 дней;
- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7–10 дней;

- валациклоvir 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7–10 дней;
- фамциклоvir 250 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Лечение рецидива генитального герпеса:

- ациклоvir 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5 дней;
- ациклоvir 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней;
- ациклоvir 800 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2 дней;
- валациклоvir 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- валациклоvir 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня;
- фамциклоvir 125 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- фамциклоvir 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня.

Супрессивная терапия:

- валациклоvir 500 мг 1 раз в сутки перорально;
- фамциклоvir 250 мг 2 раза в сутки перорально;
- ациклоvir 400 мг 2 раза в сутки перорально.

Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально. При достижении стойкого улучшения данное лечение может быть прекращено. Эффективность супрессивной терапии оценивают как минимум по двум рецидивам. В случае ухудшения течения заболевания в дальнейшем может быть принято решение о продолжении супрессивной терапии.

Значительная часть исследований, посвященных изучению супрессивной терапии герпеса, была проведена на пациентах с частотой обострений 6 и более в год. При этом состояние больных улучшалось при снижении количества обострений в течение года. При решении вопроса о назначении супрессивной терапии ключевым параметром является частота обострений и тяжесть клинических проявлений [5, 9, 16].

В последнее время появились данные о целесообразности коррекции возникающих иммунологических расстройств при помощи иммуномодуляторов – лекарственных средств, восстанавливающих функции иммунной системы, что способствует более быстрому клиническому выздоровлению и улучшению прогноза [20, 21]. Важными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются доказанная эффективность, безопасность, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов [22, 23]. Иммуномодулирующие препараты применяются для коррекции вторичных иммунодефицитов, которые проявляются в виде рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации. Наибольшее распространение имеют иммуномодуляторы, воздействующие на клеточное звено иммунитета, к ним относится лекарственный препарат аминоксидогидрофалазиндион натрия (Галавит) – иммуномодулятор с противовоспалительным действием.

Особенности механизма действия препарата заключаются в избирательном воздействии на функционально-

метаболическую активность моноцитов/макрофагов. Кроме того, Галавит нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов. Препарат также обладает противовоспалительным действием, снижая тяжесть, выраженность и длительность воспалительного процесса, что способствует быстрому выздоровлению и восстановлению качества жизни.

При воспалительных заболеваниях препарат обратимо ингибирует избыточный синтез фактора некроза опухоли, IL-1 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода гиперактивированными макрофагами, а также выраженность интоксикации, что способствует восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям.

В настоящее время проведены различные исследования, посвященные изучению влияния препарата Галавит на иммунный статус и течение послеоперационного периода, его эффективность в лечении ряда патологий [21]. Показано, что препарат оказывает модулирующее действие на клеточный иммунитет, способствует нормализации относительного и абсолютного количества лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов (Т-хелперов/Т-супрессоров, NK-клеток), повышает фагоцитоз и подавляет провоспалительную активность моноцитов и макрофагов. Галавит доказал свою эффективность в лечении и профилактике различных инфекций бактериальной и вирусной этиологии. Для пациентов с хирургической патологией был показан благоприятный клинический эффект на течение послеоперационного периода: имело место ускоренное очищение и заживление ран, уменьшение локальных гнойных осложнений и системных воспалительных реакций, сокращение периода лихорадки и интоксикации, быстрое купирование болевого синдрома и нормализация состояния [24]. Использование Галавита в комплексной терапии острых и хронических гнойных заболеваний органов малого таза у гинекологических больных также показало его высокую эффективность и отсутствие побочных эффектов [7, 25, 26]. Галавит достоверно снижал повышенные, резистентные к комплексной противовоспалительной терапии уровни провоспалительных (IL-1, TNF- α , ИФН- γ) цитокинов у таких пациенток [26–28]. Вышеуказанные данные обосновывают патогенетическую целесообразность включения иммуномодулирующих препаратов в терапию воспалительных заболеваний органов малого таза.

Наиболее оптимально назначать Галавит одновременно с этиотропной терапией, т. е. одновременно с противовирусными препаратами. При приеме препарата стабилизируется гуморальный иммунитет, сокращается длительность клинических симптомов и сроков лечения, оказывая иммунокорректирующее действие на систему иммунитета у больных, страдающих хронической рецидивирующей герпетической инфекцией, увеличивая

содержание CD4+-лимфоцитов и NK-клеток, активирующей систему интерферона [29].

Для оценки эффективности схем лечения хронической рецидивирующей генитальной герпетической инфекции с применением иммуномодулятора нами было проведено исследование у 50 пациенток, которые методом произвольной выборки были разделены на 2 группы: группу 1 (основную) составили 25 женщин, получавших противовирусную (ацикловир и его аналоги) и иммуномодулирующую терапию (Галавит, в/м, 100 мг ежедневно, 5 инъекций, затем по 100 мг через день, курс 15 инъекций), группу 2 (сравнения) – 25 пациенток, получавших только противовирусную терапию. Критериями включения пациенток являлись: наличие анамнеза, клинической картины ГГ в периоде продромы или обострения, при этом не более 48 ч от момента появления высыпаний.

При изучении анамнеза выявлено, что в обеих группах средняя продолжительность заболевания (время с момента появления первого клинического эпизода) составила $3,2 \pm 0,4$ года, частота рецидивов – 6 и более раз в год.

У всех женщин были жалобы на пузырьковые или эрозивные высыпания в области гениталий, зуд и жжение. До лечения всем пациенткам для подтверждения инфекции проводилась ПЦР-диагностика и было выявлено наличие ВПГ-2 в 100% случаев.

Всем пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование до приема препаратов, на 6-й день от начала приема и после окончания приема препаратов. Объективное обследование включало в себя наружный осмотр места поражения. Оценивалось состояние кожных покровов и слизистых: наличие пузырьков, язвочек, корочек, гиперемии. Выяснялись жалобы пациента (зуд, жжение, общее состояние, температура, миалгия). Степень выраженности местных симптомов оценивалась по следующей шкале: 0 – «боль и зуд отсутствуют»; 1 – «симптомы выражены слабо»; 2 – «симптомы выражены умеренно»; 3 – «симптомы выражены сильно».

Лабораторное обследование включало в себя: клинический и биохимический анализы крови, определение иммунного статуса (субпопуляции лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, HLA-DR в периферической крови, содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке, интерфероновый статус с определением уровня ИФН- α в сыворотке, его спонтанной и стимулированной продукции, определение спонтанной и стимулированной продукции ИФН- γ).

При оценке эффективности лечения отмечено, что в основной группе пациенток исчезновение везикул и образование корочек на фоне лечения Галавитом отмечалось уже на 2–3-й день от начала лечения, в то время как в группе сравнения острая фаза местного воспаления купировалась лишь к 4-му дню. Полная реэпителизация в основной группе и группе сравнения наступила к 6–7-му дню лечения. При этом возбудитель ВПГ-2 в мазках методом ПЦР не выявлялся у 24 (96,0%) женщин основной группы и у 23 (88,0%) – группы сравнения. В процессе лечения препаратом свежие высыпания ни у кого не наблюдались. Кроме того, отмечено увеличение дли-

тельности клинической ремиссии в основной группе до 3 мес. (в среднем до 55 дней), в группе сравнения она осталась практически без изменений – 30 дней.

При обследовании пациенток обеих групп были выявлены признаки специфического иммунодефицита, сформированного персистенцией вируса герпеса в организме. В иммунном статусе наиболее значимые изменения отмечены в показателях, играющих важную роль в противовирусной защите: содержании CD4+-лимфоцитов, NK-клеток, уровня выработки ИФН- α и - γ .

Исходно у женщин было снижено содержание CD4+-лимфоцитов и NK-клеток, отражающее способность вируса простого герпеса угнетать ответ Т-лимфоцитов и NK-клеток, воздействуя на систему главного комплекса гистосовместимости. Кроме того, отмечалось снижение уровней выработки ИФН- α и - γ . Снижение продукции ИФН- α , играющего важнейшую роль в осуществлении противовирусной защиты, может способствовать рецидивированию инфекции. Недостаточность продукции ИФН- γ отражает нарушение функциональной активности CD4+-клеток у больных с рецидивирующим ГГ, которая также вносит существенный вклад в формирование у больных иммунной дисфункции. В целом снижение реактивности клеточного звена и системы интерферона способствует хроническому, часто рецидивирующему течению герпес-вирусной инфекции.

При анализе влияния проводимой терапии (противовирусной и иммуномодулирующей) в основной группе отмечалось достоверное увеличение количества CD4+-лимфоцитов и NK-клеток до нормальных величин. Помимо снижения количества иммунокомпетентных клеток, при герпес-вирусной инфекции характерно также снижение их функциональной активности, что проявляется в снижении выработки цитокинов, и в частности интерферонов.


Также в основной группе наблюдался подъем уровней ИФН- α и - γ . Повышение выработки ИФН- α способствует подавлению репликации вируса, увеличивая экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса, вследствие чего повышается чувствительность вирусинфицированных клеток к цитотоксическому действию Т-лимфоцитов. Кроме того, под действием ИФН- α активируются NK-клетки, в результате чего усиливается синтез ИФН- γ , являющегося важнейшим фактором в дифференцировке Т-хелперов и развитии противовирусной защиты.

В целом после приема Галавита у пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией отмечалось некоторое восстановление содержания и функциональной активности клеток (Т-хелперов, NK-клеток), участвующих в подавлении репликации вируса, что отражается в увеличении длительности периода ремиссии. В группе сравнения таких изменений не наблюдалось; после проведения курса базисной терапии отмечалась тенденция в сторону повышения только уровня интерферонов. По данным общеклинических и лабораторных методов исследования, побочных эффектов и осложнений при проведении комплексной (противовирусной и иммуномодулирующей) терапии не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышеизложенное, применение Галавита в комплексной терапии рецидивирующего ГГ патогенетически оправданно, т. к. препарат восстанавливает угнетенное клеточное звено иммунитета, а в комбинации с химиопрепаратами приводит к элиминации возбудителя заболевания, что существенно улучшает результаты лечения.

Таким образом, сочетанное применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в комплексной

терапии пациентов с генитальной формой хронической рецидивирующей герпетической инфекции сокращает частоту и длительность рецидивов, способствует снижению частоты развития осложнений и более раннему выздоровлению благодаря купированию избыточной воспалительной реакции, нормализации активности иммунной системы и повышению эффективности основной терапии. 

Поступила / Received 05.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2021

Принята в печать / Accepted 20.03.2021

Список литературы

1. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Прилепская В.Н., Баранова И.И. (ред.). *Гинекология. Фармакотерапия без ошибок*. М.: Е-нот; 2020. 544 с.
2. Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):e193–e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840.
3. Дворянкова Е.В., Сахания Л.Р., Бабаев О.Р., Шахзадов В.В., Корсунская И.М. Особенности генитального герпеса у женщин. *Гинекология.* 2018;20(4):55–59. doi: 10.26442/2079-5696_2018.4.55-59.
4. Bhatta A.K., Keyal U., Liu Y., Gellen E. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(6):685–692. doi: 10.1111/ddg.13529.
5. Алимбалова Л.М., Баринский И.Ф., Шестакова И.В., Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. *Простой герпес (ПГ) у взрослых. Клинические рекомендации.* 2016. 55 с. Режим доступа: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012016-h4431439/>
6. De Clercq E. Selective anti-herpesvirus agents. *Antivir Chem Chemother.* 2013;23(3):93–101. doi: 10.3851/IMP2533.
7. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Патогенетические аспекты герпетической инфекции и ее влияние на течение беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2016;(2):39–43. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-gerpeticheskoy-infektsii-i-ee-vliyaniye-na-techenie-beremennosti>.
8. Agyemang E., Magaret A.S., Selke S., Johnston C., Corey L., Wald A. Herpes Simplex Virus Shedding Rate: Surrogate Outcome for Genital Herpes Recurrence Frequency and Lesion Rates, and Phase 2 Clinical Trials End Point for Evaluating Efficacy of Antivirals. *J Infect Dis.* 2018;218(11):1691–1699. doi: 10.1093/infdis/jiy372.
9. Рахматулина М.Р. Герпесвирусная инфекция: современные подходы к диагностике и терапии. *Акушерство и гинекология.* 2019;(11):216–220. doi: 10.18565/aig.2019.11.216-220.
10. Hassan S.T.S., Šudomová M., Masarčíková R. Herpes simplex virus infection: an overview of the problem, pharmacologic therapy and dietary measures. *Ceska Slov Farm.* 2017;66(3):95–102. (In Czech). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28914066/>.
11. Bernstein D.I., Bellamy A.R., Hook E.W. 3rd, Levin M.J., Wald A., Ewell M.G. et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis.* 2013;56(3):344–351. doi: 10.1093/cid/cis891.
12. Sun B., Wang Q., Pan D. Mechanisms of herpes simplex virus latency and reactivation. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;48(1):89–101. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102363/>.
13. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Овчинникова М.А. Эффективность профилактики гестационной и перинатальной патологии при часто рецидивирующем герпесе с применением цитокиноподобного пептида на прегравидарном этапе. *Акушерство и гинекология.* 2020;(1):94–102. doi: 10.18565/aig.2020.1.94-102.
14. Whitley R., Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1726. doi: 10.12688/f1000research.16157.1.
15. Field H.J., Vere Hodge R.A. Recent developments in anti-herpesvirus drugs. *Br Med Bull.* 2013;106:213–249. doi: 10.1093/bmb/ldt011.
16. Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am.* 2020;55(3):337–345. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004.
17. Zhang J., Liu H., Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(4):277–288. doi: 10.1631/jzus.B1600460.
18. Le Cleach L., Trinquart L., Do G., Maruani A., Lebrun-Vignes B., Ravaut P., Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD009036. doi: 10.1002/14651858.CD009036.pub2.
19. Parra-Sánchez M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2019;37(4):260–264. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.020.
20. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухина И.Б. (ред.) *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. Режим доступа: https://www.cpkmed.ru/materials/EL_Biblio/AktualDoc/akusherstvo-i-ginekologija/9.pdf.
21. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина.* 2015;93(4):16–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunosmodulatory-v-terapii-i-profilaktike-gerpesvirusnyh-infektsiy>.
22. Weaver J.L. Establishing the carcinogenic risk of immunomodulatory drugs. *Toxicol Pathol.* 2012;40(2):267–271. doi: 10.1177/0192623311427711.
23. Dhama K., Saminathan M., Jacob S.S., Singh M., Karthik K., Amaral et al. Effect of Immunomodulation and Immunomodulatory Agents on Health with some Bioactive Principles, Modes of Action and Potent Biomedical Applications. *Int J Pharmacol.* 2015;11(4):253–290. doi: 10.3923/ijp.2015.253.290.
24. Черноусов Ф.А., Винницкий Л.И. Профилактика послеоперационных осложнений с применением иммуномодулятора галавита: метаанализ исследований. *Consilium medicum. Хирургия.* 2012;(2):25–31. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1083/>
25. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Пескова Е.О., Никогосян С.Д. Опыт применения препарата Галавит у гинекологических больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.* 2004;4(6):46–50. Режим доступа: <https://medi.ru/info/644/>
26. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии больных острым воспалением придатков матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2005;4(2):20–23. Режим доступа: <https://medi.ru/info/11025/>
27. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. *Медицинский совет.* 2018;(7):40–44. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-40-44.
28. Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ.* 2011;(20):1218–1222. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/immunosmodulatory_v_kompleksnoy_terapii_vospalitelnyh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/
29. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Галавит в терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции. *Новые лекарственные средства.* 2003;(3). Режим доступа: https://www.galavit.ru/docs/ginekologiya/shulzhenko_2003.pdf.

References

- Sukhikh G.T., Serov V.N., Prilepskaya V.N., Baranov I.I. (eds.). *Gynecology. Pharmacotherapy without mistakes*. Moscow: E-noto; 2020. 544 p. (In Russ.)
- Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin/ACOG Practice Bulletin, Number 220. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):e193–e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840.
- Dvoriankova E.V., Sakaniia L.R., Babaev O.R., Shakhzadov V.V., Korsunskaya I.M. Features of genital herpes in women. *Ginekologiya = Gynecology*. 2018;20(4):55–59. (In Russ.) doi: 10.26442/2079-5696_2018.4.55-59.
- Bhatta A.K., Keyal U., Liu Y., Gellen E. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(6):685–692. doi: 10.1111/ddg.13529.
- Alimbalova L.M., Barinskiy I.F., Shestakova I.V., Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. Herpes simplex (HS) in adults. Clinical guidelines. 2016. 55 p. (In Russ.) Available at: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012016-h4431439/>.
- De Clercq E. Selective anti-herpesvirus agents. *Antivir Chem Chemother*. 2013;23(3):93–101. doi: 10.3851/IMP2533.
- Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I. Pathogenetic aspects of herpes infection and its influence on the course of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2016;(2):39–43. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-gerpeticheskoy-infektsii-i-ee-vliyaniya-na-techenie-beremennosti>.
- Agyemang E., Magaret A.S., Selke S., Johnston C., Corey L., Wald A. Herpes Simplex Virus Shedding Rate: Surrogate Outcome for Genital Herpes Recurrence Frequency and Lesion Rates, and Phase 2 Clinical Trials End Point for Evaluating Efficacy of Antivirals. *J Infect Dis*. 2018;218(11):1691–1699. doi: 10.1093/infdis/jiy372.
- Rakhmatulina M.R. Herpesvirus infection: current approaches to diagnosis and therapy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(11):216–220. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.11.216-220.
- Hassan S.T.S., Sudomová M., Masarčíková R. Herpes simplex virus infection: an overview of the problem, pharmacologic therapy and dietary measures. *Ceska Slov Farm*. 2017;66(3):95–102. (In Czech). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28914066/>.
- Bernstein D.I., Bellamy A.R., Hook E.W. 3rd, Levin M.J., Wald A., Ewell M.G. et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis*. 2013;56(3):344–351. doi: 10.1093/cid/cis891.
- Sun B., Wang Q., Pan D. Mechanisms of herpes simplex virus latency and reactivation. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;48(1):89–101. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102363/>.
- Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Ovchinnikova M.A. Efficiency of gestational and perinatal pathology prevention with a cytokine-like peptide in frequently recurring herpes at the gravid stage. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1):94–102. doi: 10.18565/aig.2020.1.94-102.
- Whitley R., Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1726. doi: 10.12688/f1000research.16157.1.
- Field H.J., Vere Hodge R.A. Recent developments in anti-herpesvirus drugs. *Br Med Bull*. 2013;106:213–249. doi: 10.1093/bmb/ldt011.
- Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am*. 2020;55(3):337–345. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004.
- Zhang J., Liu H., Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(4):277–288. doi: 10.1631/jzus.B1600460.
- Le Cleach L., Trinquart L., Do G., Maruani A., Lebrun-Vignes B., Ravaut P., Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD009036. doi: 10.1002/14651858.CD009036.pub2.
- Parra-Sánchez M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(4):260–264. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.020.
- Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Manukhina I.B. (eds.). *Gynecology. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. Available at: https://www.cpkmed.ru/materials/EL_Biblio/AktualDoc/akusherstvo-i-ginekologija/9.pdf.
- Isakov V.A., Isakov D.V. Immunomodulators in the treatment and prevention of herpes virus infections. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;93(4):16–24. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomodulyatory-v-terapii-i-profilaktike-gerpesvirusnyh-infektsiy>.
- Weaver J.L. Establishing the carcinogenic risk of immunomodulatory drugs. *Toxicol Pathol*. 2012;40(2):267–271. doi: 10.1177/0192623311427711.
- Dhama K., Saminathan M., Jacob S.S., Singh M., Karthik K., Amarpal et al. Effect of Immunomodulation and Immunomodulatory Agents on Health with some Bioactive Principles, Modes of Action and Potent Biomedical Applications. *Int J Pharmacol*. 2015;11(4):253–290. doi: 10.3923/ijp.2015.253.290.
- Chernousov F.A., Vinnitskiy L.I. Prevention of postoperative complications using the immunomodulator galavit: a meta-analysis of studies. *Consilium medicum. Khirurgiya = Consilium Medicum. Surgery*. 2012;(2):25–31. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1083/>.
- Buyanova S.N., Shchukina N.A., Peskova E.O., Nikogosyan S.D. Experience of using Galavit in gynecological patients with purulent inflammatory diseases of the pelvic organs. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2004;4(6):46–50. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/644/>.
- Strizhakov A.N., Davydov A.I., Kagramanova Zh.A. A pathogenetic justification of immune correcting therapy of patients with acute inflammation of uterine adnexa. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2005;4(2):20–23. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/11025/>.
- Dovletkhanova E.R., Gatsura P.R., Mgeryan A.N. Medical aspects of pelvic inflammatory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(7):40–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-40-44.
- Serov V.N., Tverdikova M.A., Veresova A.A. Immunomodulators in the complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs. *RMZh = RMJ*. 2011;(20):1218–1222. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/immunomodulyatory_v_kompleksnoy_terapii_vospalitelnykh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/.
- Shulzhenko A.E., Zuykova I.N. Galavit in the treatment of chronic recurrent herpesvirus infection. *Novye lekarstvennye sredstva = Novel Medicines*. 2003;(3). (In Russ.) Available at: https://www.galavit.ru/docs/ginekologiya/shulzhenko_2003.pdf.

Вклад авторов

Концепция статьи – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е.

Написание текста – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В.

Обзор литературы – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е.

Перевод на английский язык – Тютюнник В.Л.

Анализ материала – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е.

Статистическая обработка – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е.

Contribution of authors

Concept of the article – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Nataliya V. Tyutyunnik, Ekaterina E. Soldatova

Text development – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Nataliya V. Tyutyunnik,

Literature review – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Nataliya V. Tyutyunnik, Ekaterina E. Soldatova

Translation into English – Victor L. Tyutyunnik

Material analysis – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Nataliya V. Tyutyunnik, Ekaterina E. Soldatova

Statistical processing – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Nataliya V. Tyutyunnik, Ekaterina E. Soldatova

Информация об авторах:

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; главный врач, Перинатальный центр Европейского медицинского центра; 125040, Россия, Москва, ул. Правды, д. 15, стр. 1; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015, Authors ID: 213217; SPIN-код: 1963-1359; tioutiunnik@mail.ru

Кан Наталья Енкиновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; Authors ID: 624900; SPIN-код: 5378-8437; kan-med@mail.ru

Тютюнник Наталия Викторовна, к.м.н., научный сотрудник отдела инновационных технологий института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tysia07@bk.ru

Солдатова Екатерина Евгеньевна, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; katerina.soldatova95@bk.ru

Information about the authors:

Victor L. Tyutyunnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of Research and Development Service, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Head Doctor, Perinatal Center European Medical Center; 15, Bldg. 1, Pravda St., Moscow, 125040, Russia; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015, Authors ID: 213217; tioutiunnik@mail.ru

Natalia E. Kan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Science, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; Authors ID: 624900; kan-med@mail.ru

Nataliya V. Tyutyunnik, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Innovative Technologies, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tysia07@bk.ru

Ekaterina E. Soldatova, Clinical Resident National Medical Research Center of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; katerina.soldatova95@bk.ru