

**Особенности применения иммуотропных средств в
фармакотерапии больных рецидивирующей
герпетической инфекцией**

Руководство для врачей

Омск-2006

Министерство здравоохранения Омской области
Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

«УТВЕРЖДАЮ»
Министр здравоохранения
Омской области
_____ С.В. Моисеенко
«___» _____ 2005 г.

**Особенности применения иммуотропных средств в
фармакотерапии больных рецидивирующей
герпетической инфекцией**

Руководство для врачей

Омск – 2006

УДК 616.98: 576.858.13+615.37
ББК 52.818.9+55.142.1-5
Р. 336

Ю.В.Редькин, А.Ю. Одокиенко Особенности применения иммуотропных средств в фармакотерапии больных рецидивирующей герпетической инфекцией. – Омск.: Издательство «Полиграфический центр», 2005.- 44 с.

Настоящее руководство содержит краткий обзор современного состояния проблемы ведения больных с рецидивирующей герпетической инфекцией, в том числе вопросов рациональной фармакотерапии. Материалы руководства сжато обобщают имеющийся международный опыт решения проблемы, а также содержат результаты собственных исследований. Особое внимание уделено особенностям проведения иммуотерапии больных отечественным препаратом Полиоксидоний с учетом современной оценки эффективности её путем мониторингования показателей качества жизни и параметров фармакоэкономики. Приводятся конкретные рекомендации по стратегии этапной фармакотерапии больных с рецидивами герпетической инфекции.

Руководство предназначено врачам клиническим иммунологом, инфекционистам, дерматовенерологам, акушерам-гинекологам, а также врачам терапевтам и врачам общей практики.

Редькин Юрий Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, академик МАН ВШ, практикующий врач, директор ООО «Кабинет профессора Редькина Ю.В.», автор 485 публикаций, в том числе 8 монографий по проблемам общей патологии, клинической иммунологии, инфектологии, редактор 5 сборников научных работ, в том числе 2-х по проблемам оппортунистических инфекций.

Одокиенко Анна Юрьевна - врач, кандидат медицинских наук, автор 52 публикаций, посвященных актуальным вопросам клинической иммунопатологии.

Рецензент:

Заведующий кафедрой фармакологии с курсом иммунологии Пермской государственной фармацевтической академии доктор медицинских наук, профессор Юшков В.В.

Директор ЗАО «Биомедсервис», г. Омск, кандидат медицинских наук Мирошник О.А.

ISBN 5-8149-0360-0

Содержание

Введение.....	5
Этиология, особенности патогенеза и клинических проявлений герпетической инфекции.....	6
Современные подходы и проблемы фармакотерапии герпетической инфекции.....	11
Иммуотропная фармакотерапия больных рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения. Применение Полиоксидония.....	13
Эффективность Полиоксидония при герпетической инфекции. Клиническая эффективность Полиоксидония.....	15
Иммунологическая эффективность Полиоксидония.....	16
Влияние Полиоксидония на качество жизни больных	21
Фармакоэкономическая эффективность Полиоксидония	22
Стратегия ведения больных рецидивирующей герпетической инфекцией.....	24
Список литературы.....	26

Введение

В последние годы в России и во многих странах мира отмечается неуклонный рост инфицированности и заболеваемости герпетической инфекцией (ГИ), особенно генитальной локализации. Обращаемость к врачам различных специальностей (гинекологам, урологам, дерматологам, клиническим иммунологам) по поводу герпетической инфекции значительно ниже реальной частоты заболевания. Такая ситуация может быть обусловлена биологическими особенностями вируса (появление мутантных штаммов вируса простого герпеса), реализующего свой патогенный потенциал в условиях измененной иммунореактивности организма, обусловленной экологическими и другими антропогенными факторами. Это приводит к возникновению бессимптомных и малосимптомных клинических форм инфекции. Немаловажную роль играет также низкое информационное обеспечение и медицинская грамотность населения, что обуславливает позднее установление диагноза и развитие осложнений ГИ. Данные об эпидемиологии ГИ являются приблизительными, однако полагают, что заболеваемость в России в настоящее время превышает 30%, что соответствует уровню заболеваемости в развивающихся странах. Женщины репродуктивного возраста представляют группу риска ГИ, в которой заболеваемость составляет 135,7 случаев на 100000 населения данного пола и возраста. Особенно опасна способность ВПГ вызывать развитие внутриутробной инфекции с возможным самопроизвольным прерыванием беременности, преждевременными родами или возникновением неонатального герпеса с последующей гибелью или ранней инвалидизацией новорожденного. Отмечено, что вирусемия у женщин во время беременности при любой локализации поражений ГИ, а также и при бессимптомных формах ГИ, может явиться причиной гибели плода.

Известно, что ГИ как моноинфекция наблюдается лишь у 22-30 % больных, а в большинстве случаев – в виде микст-инфекции. Имеются данные о высокой частоте сочетания ВПГ с хламидийной, микоплазменной, грибковой инфекцией (вызываемой грибами рода *Candida*) и бактериальной микрофлорой. Отмечено также, что часто рецидивирующее течение генитального герпеса является кофактором ВИЧ-инфекции, создавая благоприятные условия для проникновения ВИЧ через поврежденные слизистые оболочки.

Персистирующее, пожизненное и особенно часто рецидивирующее течение ГИ создает условия для многоуровневого снижения качества жизни больных, затрагивающего различные его составляющие (физический, психологический и социальный аспекты).

Со времени создания ацикловира (1976) дальнейшая разработка средств противовирусной терапии больных ГИ не привела к созданию принципиально новых и эффективных препаратов, способствующих

элиминации вируса из организма или индуцирующих длительную ремиссию. На протяжении многих лет совершенствовались схемы противовирусной терапии. В рандомизированных исследованиях были получены данные о безопасности аномальных нуклеозидов, применяемых в супрессирующем режиме при часто рецидивирующей ГИ (6 и более рецидивов в год). Однако в последние годы появились сведения, свидетельствующие о возрастающей частоте случаев ГИ, вызываемой ацикловиррезистентными штаммами. Кроме того, известно, что после отмены ацикловира рецидивы инфекции, как правило, возобновляются с прежней частотой. Это привело к тому, что по настоящее время ГИ относится к разряду плохо контролируемых. Известно, что в развитии ГИ существенную роль имеет дезинтеграция системы иммунитета, во многом обусловленная патогенными свойствами ВПГ. В таком случае максимальный клинический эффект в лечении может быть получен при рациональной комплексной терапии лекарственными средствами с различным механизмом действия, включающей как средства этиотропной, так и иммунотропной фармакотерапии.

Этиология, особенности патогенеза и клинических проявлений герпетической инфекции

ВПГ-1 и 2 – наиболее распространенные в популяции человека представители семейства герпесвирусов, наделенные свойствами нейрои иммунотропизма и способностью к пожизненной персистенции в организме. Именно способность к установлению персистенции (состояние латентности вирусного генома, «молчащий» геном) служит главным механизмом, направленным на выживание вируса в организме хозяина.

При воздействии различных экзогенных факторов, а также при возникновении дефектов в иммунной системе хозяина возможно возникновение репликации вируса, что клинически проявляется рецидивом герпетической инфекции, чаще в виде типичных герпетических высыпаний, которые могут иметь самую различную локализацию. Традиционно считалось, что ВПГ-1 вызывает инфекцию с локализацией в верхней половине туловища, тогда как ВПГ-2 в 70-95 % случаев вызывает поражение генитального тракта. Однако в последние годы появились данные, что в 36-44% случаев генитальный герпес вызывается ВПГ-1, особенно при бессимптомном или стертом течении, а также первичной герпетической инфекции. Выявлено, что в случаях часто рецидивирующего течения генитального герпеса в 80% случаев инфекция вызвана ВПГ-2, тогда как подобное течение заболевания, вызванное ВПГ-1, наблюдается лишь в 8 % случаев. У 19-32% больных генитальный герпес обусловлен присутствием одновременно ВПГ-1 и ВПГ-2, что связано с особенностями сексуальных контактов. По некоторым данным, в 66 % случаев у женщин герпетическая инфекция протекает атипично. Именно бессимптомному выделению (шеддингу) вируса в настоящее время отводится главная роль в распространении герпетической инфекции.

Оба серотипа вируса простого герпеса, ВПГ-1 и ВПГ-2 способны инфицировать клетки эпителия кожи и слизистых оболочек, нейроны, а

также лимфоциты и другие лейкоциты, что является следствием экспрессии определенных рецепторов на клеточной поверхности и тропизма вируса именно к определенным их структурам. Немаловажно, что все же, несмотря на схожесть цитопатического действия ВПГ-1 и ВПГ-2, последний обладает более выраженным тропизмом к структурам лимфоцитов, поэтому способен вызывать иммунодепрессию в большей степени, чем ВПГ-1. После попадания вируса в организм через входные ворота инфекции дальнейшее его распространение в организме может происходить нейрогенным (эндоневрально, периневрально, по шванновским клеткам) и гематогенным путем. В этом случае у 30-50% инфицированных пациентов может развиваться рецидивирующая герпетическая инфекция в той или иной форме. Известен тот факт, что лабиальный герпес и герпетические поражения полости рта хотя бы однажды на протяжении жизни возникают у 75% людей общей популяции.

Ранее была широко распространена точка зрения на персистенцию ВПГ, согласно которой при латентности вируса происходит полное выключение синтеза вирусных белков и это предотвращает специфическое распознавание вирусинфицированных нейронов иммунной системой хозяина. Однако в последние годы появляется все больше данных, подтверждающих наличие периодической низкоинтенсивной экспрессии вирусных генов в некоторых инфицированных нейронах, что специфически распознается CD8-лимфоцитами, которые путем продукции γ -интерферона (и, возможно, через другие не изученные механизмы) предотвращают полную реактивацию вируса. На основании этих взглядов сформировались 2 альтернативные теории возникновения рецидивов герпетической инфекции:

1) статическая, согласно которой ВПГ находится в клетках паравертебральных сенсорных ганглиев в виде провируса, в непродуктивном состоянии, но под влиянием пускового фактора реактивируется и перемещается по аксону периферического нерва к участку, где формируется очаг поражения;

2) динамическая, предполагающая постоянную репродукцию и выделение небольшого количества копий вируса к очагу поражения, где возникают микрофокусы инфекции, протекающие бессимптомно, благодаря адекватному функционированию местного иммунитета кожи и слизистых.

Однако ВПГ в процессе эволюции выработал многочисленные механизмы ускользания от иммунной системы хозяина, одним из которых является предотвращение апоптоза вирусинфицированных клеток. В первую очередь это происходит за счет индукции синтеза различных протеинов, модулирующих функцию клеток хозяина и противовирусный иммунный ответ, в том числе и аналогов белков Vcl-2, обладающих антиапоптогенным действием. ВПГ предотвращает апоптоз вирусинфицированных клеток уже на ранних стадиях инфекции, способствуя дальнейшему развитию инфекционного процесса. Инфицируя клетки моноцитарно-макрофагальной системы, ВПГ предупреждает транспорт молекул главного комплекса гистосовместимости 1 и 2 класса на клеточную поверхность, формируя

резистентность к антигензависимому апоптозу, особенно опосредованному цитотоксическими лимфоцитами. Таким образом, нарушается процесс презентации антигена, и в ряде случаев становится возможным лизис иммунокомпетентных клеток, тогда как вирусинфицированные клетки остаются интактными. Этот процесс характерен и для пораженных вирусом Т-лимфоцитов, хотя в них не наблюдается подавления экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости, и, возможно, обусловлен изменением экспрессии CD95 на клеточной мембране. Способность герпесвирусов репродуцироваться в клетках иммунной системы и экспрессировать в них собственные гликопротеины вызывает трансформацию инфицированных клеток. Это служит причиной развития ряда иммунопатологических реакций, проявляющихся характерными сдвигами в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, что сопровождается сочетанным изменением функций вегетативной и иммунной систем со снижением функциональной активности клеток этих систем и развитием вторичного иммунодефицита. Иммунопатологические реакции при герпетической инфекции часто имеют аутоагрессивный характер, что является одним из механизмов вирусиндуцированной иммуносупрессии и формирования своеобразного «порочного круга» – тяжесть возникшей герпетической инфекции в той же мере зависит от степени иммунодепрессии, как и характер дисрегуляции иммунной системы обусловлен иммунодепрессивными возможностями «дикого» или мутантного штамма вируса.

Выделяют 4 основных механизма формирования вирусиндуцированной иммуносупрессии:

- 1) прямое действие репродукции вируса на структурную и функциональную полноценность лимфоцитов (главным образом, Т-звена), при этом может наблюдаться лизис лимфоцита или снижение его функциональной активности;
- 2) угнетающее воздействие на иммунную систему различных растворимых факторов, высвобождающихся из поврежденных клеток;
- 3) инфицирование или повреждение фагоцитов, в результате чего ВПГ получает возможность внутриклеточной персистенции;
- 4) дисбаланс регуляции системы иммунитета вследствие развития любого из 3 вышеуказанных механизмов.

Доказано, что частота клинических проявлений рецидивирующей герпетической инфекции и их интенсивность напрямую зависят от степени выраженности иммунодефицитного состояния. В ранних исследованиях наибольшее внимание уделялось изучению роли гуморального звена иммунитета, в результате которых была показана выраженная противогерпетическая активность комплементзависимых антител (IgM и IgG), и эта активность четко коррелировала с уровнем продукции антител к мембранам вирусинфицированных клеток. При рецидивах герпетической инфекции наблюдается такая же последовательность образования

иммуноглобулинов, что и при первичном инфицировании, поэтому во время рецидива инфекции, как правило, регистрируется гипериммуноглобулинемия. Однако в ходе дальнейших экспериментальных и клинических исследований стало очевидно, что гуморальные механизмы защиты не способны предупреждать реактивацию латентного ВПГ (возможно, этим и объясняется отсутствие эффективной и безопасной герпетической вакцины), но являются, безусловно, необходимым фактором, активирующим фагоциты и продукцию интерферона.

Именно состояние клеточных факторов защиты и эффективность межклеточного взаимодействия во многом определяет исход первичного инфицирования, а также возникновение, частоту, степень выраженности и продолжительность последующих рецидивов инфекции. До настоящего времени нет единой точки зрения на то, какие именно популяции и субпопуляции иммунокомпетентных клеток являются наиболее прогностически значимыми и какие параметры иммунного статуса определяют основные мишени для направленного иммуотропного воздействия. Общепринято, что в развитии герпетической инфекции на начальных этапах главная роль принадлежит функции макрофагального звена системы иммунитета и натуральных киллеров. Именно мононуклеарно-фагоцитарная система является важным звеном становления и напряженности противогерпетического иммунитета. За счет лизиса ВПГ, вирусинфицированных клеток и стимуляции продукции альфа-интерферона макрофаги предотвращают диссеминацию инфекции. Необходимо отметить, что альфа-интерферон, наряду с фактором некроза опухоли-альфа, относят к так называемым цитокинам раннего типа, обладающим прямым противовирусным действием.

Предполагается, что частые рецидивы инфекции ассоциированы с низкой интерферонсинтезирующей способностью лимфоцитов, однако, по всей видимости, это далеко не единственный механизм, ответственный за латентное состояние ВПГ. Имеются данные, что CD4-клетки способны играть центральную роль в контроле рецидивов инфекции, в то время как во время рецидива и незадолго до него регистрируется повышение абсолютного количества CD8-лимфоцитов. Исследования состояния клеточного иммунитета при рецидивирующей герпетической инфекции показали его неполноценность и в межрецидивном периоде, что подтверждает значение клеточных факторов защиты в эффективности предотвращения реактивации вируса. По сведениям ряда авторов, низкий пролиферативный ответ лимфоцитов может быть ассоциирован с частыми рецидивами инфекции, отражая степень снижения функциональных способностей лимфоцитов, поскольку вирусные антигены являются одним из факторов, регулирующих лимфопролиферативный ответ.

Выявлены факторы риска развития герпетической инфекции и факторы, в том числе ассоциированные со стилем жизни, способствующие реактивации уже существующей инфекции. Наиболее значимыми факторами риска развития герпетической инфекции признаны женский пол (что связано

с физиологическими особенностями женского организма), возраст (прямая зависимость), раннее начало половой жизни, наличие партнера, имевшего хотя бы один эпизод герпетической инфекции на протяжении жизни, а также низкий уровень образования и азиатская национальность. Наиболее значимыми экзогенными факторами реактивации ВПГ является избыточная инсоляция («солнечный» герпес лица), оперативные вмешательства, стоматологические, гинекологические манипуляции, переохлаждение или гипертермический стресс. Среди эндогенных факторов наибольшее значение имеет наличие иммунодефицита, предшествующего эмоционального стресса, реактивация сопутствующих инфекций, у женщин – фаза менструального цикла. Психологические факторы признаны более значимыми для возникновения рецидивов генитального герпеса. В отношении генитального герпеса также более важными, чем для развития лабиального герпеса оказались употребление алкоголя более чем один раз в неделю и курение, что позволяет высказать предположение, что факторы стиля жизни могут иметь значение для эпидемиологии и клинической картины инфекции.

Биологические особенности ВПГ (тропность к эпителиальным, нервным клеткам и клеткам иммунной системы) в главной степени определяют клинический полиморфизм герпетической инфекции. В случае развития герпетической инфекции к проявлениям инфекционного синдрома (лимфаденопатия, длительный субфебрилитет) часто присоединяются заболевания, обусловленные вторичным иммунодефицитом (развитие рецидивирующей пиодермии, грибковой инфекции или реактивация другой эндогенной инфекции). Вышеуказанные клинические проявления могут сочетаться с поражением нервной системы (симптомы психастении, вегетативные расстройства), а также герпетическим поражением внутренних органов, периферической и центральной нервной системы (вплоть жизнеугрожающих поражений при тяжелом иммунодефиците).

Классификация герпетической инфекции:

- первичная ГИ (5-10 % всех случаев)
- рецидивирующая ГИ (лабиальный, генитальный герпес, герпес ягодиц и кистей)
- атипичная ГИ (абортивные формы с небольшой продолжительностью рецидивов, малосимптомные и бессимптомные формы ГИ, а также генерализованная ГИ)

Около 70% случаев рецидивирующей ГИ составляет лабиальный герпес (высыпания на красной кайме губ, области носа и подбородка), 20 % – генитальный герпес, 9 % - герпес ягодиц и 1 % - другие формы ГИ. Однако за медицинской помощью чаще обращаются пациенты, страдающие генитальным герпесом, что связано со значительным снижением качества жизни и высоким перинатальным риском при этой локализации инфекции. Герпетические высыпания у женщин при генитальном герпесе возникают на больших и малых половых губах, области лобка и промежности, во

влагалище и шейке матки. Кроме того, ВПГ может поражать и внутренние гениталии, что проявляется симптомами неспецифического воспаления и затрудняет диагностику инфекции. У мужчин высыпания локализуются на головке и стволе полового члена, коже мошонки, промежности, возможен также герпетический простатит и эпидидимит.

Однако типичная форма рецидивирующей ГИ все же в настоящее время встречается чаще и, как правило, не представляет сложностей для диагностики. Независимо от локализации высыпаний, чаще всего рецидив начинается с «предвестников» в виде субъективного ощущения зуда, жжения или покалывания различной степени выраженности, которые появляются за 1-3 суток до возникновения очага поражения на коже или слизистых. Вслед за субъективной симптоматикой возникает эритема, на фоне которой формируются пузырьки с прозрачным содержимым, которое вскоре мутнеет, и везикулы вскрываются через 2-5 суток, превращаясь в болезненные эрозии. Впоследствии эрозии покрываются корочками, которые отторгаются через 5-9 дней, оставляя участок гиперпигментации, исчезающий через 1-2 недели. Таким образом, общая продолжительность рецидива без применения противовирусных средств местного и системного действия составляет 7-14 дней. Рецидив также может сопровождаться увеличением регионарных лимфатических узлов и симптомами интоксикации различной степени выраженности (повышение температуры тела до субфебрильных цифр, слабость, утомляемость, артралгии, миалгии).

У части больных типичные везикулярные высыпания или эрозивные повреждения кожных и слизистых покровов могут отсутствовать, особенно при длительном течении герпетической инфекции, что значительно затрудняет установление диагноза, которое в таких случаях после первичного обращения за медицинской помощью происходит в среднем через 6-8 месяцев. Существует ряд признаков, позволяющих заподозрить наличие атипично протекающей герпетической инфекции (особенно наличие 2 или сразу 3 из них) и направить пациента на специализированное обследование (РИФ или ПЦР крови, соскобов из уретры, цервикального канала на ВПГ), позволяющее подтвердить ее активность:

- длительный постоянный или эпизодический субфебрилитет
- наличие симптомов астении (слабость, повышенная утомляемость)
- осложненный акушерский анамнез.

В случаях подтверждения атипично протекающей герпетической инфекции у женщин с осложненным акушерским анамнезом, женщин, планирующих беременность, или у их половых партнеров, необходимо проведение этиотропной и иммунотропной фармакотерапии с целью перевода вируса в состояние латентности.

Современные подходы и проблемы в фармакотерапии герпетической инфекции

В фармакотерапии герпетической инфекции существует ряд сложностей, обусловленных рядом причин:

1. разнообразие клинических проявлений, затрудняющее диагностику инфекции;
2. пожизненная персистенция ВПГ в аксоно-ганглиальных структурах и недостижимость эрадикации вируса из организма;
3. многократная реинфекция новыми штаммами ВПГ в течение жизни;
4. развитие резистентности вируса к используемым средствам;
5. выработка вирусом в процессе эволюции механизмов, способствующих его собственному выживанию путем модификации эффективности иммунного ответа хозяина;
6. возможность одновременного сосуществования нескольких штаммов вируса, способных к реактивации при нарушении равновесия между иммунным гомеостазом и ВПГ;
7. вариабельность чувствительности больных к используемым препаратам.

В настоящее время существуют два основных подхода в лечении ГИ:

1) использование противовирусной химиотерапии, основное место в которой отводится аномальным нуклеозидам и, в первую очередь, ацикловиру;

2) комплексный метод лечения, включающий иммунотерапию (специфическую и неспецифическую) в сочетании с противовирусной терапией и применением препаратов местного действия.

Применение исключительно противовирусной химиотерапии не позволяет достигнуть адекватного контроля над инфекцией и наиболее оптимальным следует считать комплексный подход в лечении пациентов, страдающих рецидивирующей ГИ. В этом случае назначение иммунотропных препаратов должно производиться на основании клинического и иммунологического обследования при обязательном консультировании пациента клиническим иммунологом и наблюдении у инфекциониста.

Раннее назначение противовирусных средств системного и местного действия способствует более эффективному и продолжительному подавлению репродукции вируса. Существует 2 методики перорального применения синтетических аналогов нуклеозидов:

1. эпизодическое применение (курс 5-10 дней), с целью купирования проявлений обострения заболевания;
2. супрессирующая, или превентивная терапия (назначение препарата на месяцы и годы, но в более низких дозах, чем при эпизодическом лечении) с целью предупреждения рецидивов.

Противовирусная терапия в эпизодическом режиме назначается при первом в жизни проявлении герпетической инфекции, а также целесообразна в продромальный период ГИ легкого течения.

При рецидивирующей ГИ средней степени тяжести и тяжелой степени инфекции наиболее показано применение противовирусных препаратов в супрессирующем (назначение ацикловира на 4-6 недель) или супрессирующем режиме (на протяжении нескольких месяцев), что снижает частоту рецидивов у 70-80 % больных. По нашим данным, продолжительность ремиссии увеличивается в среднем в 2,78 раза после первого курса этиотропной терапии в супрессирующем режиме (4-6 недель) при условии сопровождения иммунотропной фармакотерапией.

Следует подчеркнуть, что супрессивная терапия снижает степень риска, но не предотвращает бессимптомное выделение вируса, поэтому неизвестно, в какой степени и способна ли она вообще предотвратить передачу вируса. Имеются сведения, что в среднем у 5–7 % пациентов (в действительности, вероятней, в большем проценте случаев), страдающих рецидивирующей герпетической инфекцией, в процессе лечения развивается резистентность к ацикловиру или препарат изначально не оказывает ожидаемого эффекта. Механизм возникновения резистентности связан со снижением активности или отсутствием вирусной тимидинкиназы, повреждением субстратной специфичности этого фермента и появлением мутаций в гене ДНК-полимеразы. Установлено, что максимальный риск резистентности ВПГ к ацикловиру возникает у ВИЧ-инфицированных пациентов, что связано с постоянной репликацией ВПГ в условиях выраженного иммунодефицита. Однако этот факт не исключает, а скорее наоборот, говорит в пользу того, что и в других случаях при часто рецидивирующей герпетической инфекции возрастает вероятность наличия у пациента ацикловиррезистентного штамма вируса.

Становится очевидным, что адекватная фармакотерапия больных рецидивирующей герпетической инфекцией, особенно тяжелого течения, без применения грамотно подобранных иммунотропных средств невозможна. Данная ситуация осложняется отсутствием единых унифицированных протоколов и стандартов иммунотропной фармакотерапии, что предопределяет необходимость их разработки на основании сведений о характере иммунологических нарушений при герпетической инфекции и фармакологических особенностях препаратов, включая показатели фармакоэкономической эффективности.

Иммунотропная фармакотерапия больных рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения.

Применение полиоксидония

Все известные в настоящее время иммунотропные средства представлены чрезвычайно широким кругом соединений природного и синтетического происхождения и спектр их на лекарственном рынке постоянно расширяется, как за счет синтеза новых соединений, так и выявления иммунной активности у препаратов, ранее использовавшихся по другим показаниям. Однако все эти средства объединены одним общим свойством – наличием «иммунологических точек действия», то есть

наличием определенных мишеней среди клеток иммунной системы. При этом очень важна способность препарата оказывать направленное иммуностимулирующее регулирующее воздействие в отношении определенных факторов иммунного ответа: фагоцитоза, цитотоксической активности лимфоцитов или синтеза антител, восстанавливая нормальную межклеточную кооперацию и противовирусную иммунную защиту.

В этом отношении наиболее интересен отечественный препарат полиоксидоний (действующее начало – сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромид), созданный в ГНЦ - Институте иммунологии Минздрава России.

В опытах *in vitro* мишенями воздействия полиоксидония явились клетки фагоцитарной системы: моноциты и нейтрофилы. Взаимодействие препарата с нейтрофилами и моноцитами ведет к изменению их функциональной активности, а именно к усилению синтеза цитокинов и фагоцитоза. При взаимодействии с мононуклеарами периферической крови полиоксидоний индуцирует синтез моноцитами цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина- 1β , а также усиливает цитотоксичность НК-клеток, но только при исходно низких или средних их уровнях. При исходно повышенных их уровнях он не оказывает влияния на продукцию указанных цитокинов или даже снижает. Показано, что полиоксидоний не индуцирует образование активных форм кислорода, поэтому его стимулирующее влияние на процессы фагоцитоза, по-видимому, обусловлено кислород-независимыми механизмами действия. Следует подчеркнуть, что полиоксидоний оказывает иммуномодулирующий эффект, в первую очередь зависящий от исходного состояния фагоцитарного звена иммунной системы.

Экспериментальными методами также установлено, что препарат практически не проникает в лимфоциты. В условиях *in vitro* лимфоциты периферической крови не изменяют своей активности под влиянием полиоксидония. Кроме того, полиоксидоний не обладает способностью индуцировать синтез интерферонов.

В условиях *in vivo* полиоксидоний обладает более сложным и многогранным воздействием на иммунную систему, активируя как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, а также оказывая ряд других эффектов: детоксицирующий, антиоксидантный и мембраностабилизирующий.

Для клинического применения иммуностимулирующих средств при рецидивирующей герпетической инфекции имеет значение фаза инфекции (рецидив, стихание рецидива или ремиссия) и характер изменения параметров иммунного статуса. Имеющиеся сведения позволяют отметить, что применение полиоксидония наиболее целесообразно в фазе активности инфекции при наличии симптомов интоксикации.

Клиническая и иммунологическая эффективность полиоксидония, включенного в комплексную фармакотерапию герпетической инфекции изучалась нами при герпетической инфекции тяжелого течения (средняя частота рецидивов в группе составила $7,46 \pm 0,78$ в течение года, среди

пациентов 90 % составили женщины, средний возраст $29,81 \pm 0,98$ лет, $n=20$). В 75,0 % случаев герпетические высыпания локализовались на половых органах, в остальных случаях пациенты обращались по поводу часто рецидивирующего фациального герпеса (локализация на губах, крыльях носа).

Полиоксидоний использовался по следующей схеме: по 6 мг в ректальных суппозиториях, 1 раз в 3 дня, на курс 10 свечей. Дополнительно назначалась базовая фармакотерапия, включающая:

1. ацикловир в пероральной лекарственной форме, 400 мг на прием, 2 раза в сутки на протяжении 4 недель
2. применение препаратов, преимущественно воздействующих на Т-лимфоциты (тималин по 10 мг в/м, 10 инъекций ежедневно)
3. индуктор интерферогенеза (циклоферон 12,5%-2 мл, в/м, 5 инъекций 1 раз в 3 дня, с последующим переходом на циклоферон в табл. по 150 мг на прием, 3 раза в сутки, 3 недели).

Пациенты группы сравнения ($n=20$), сопоставимые по возрасту, полу и степени тяжести герпетической инфекции, получали только препараты базовой фармакотерапии.

Эффективность полиоксидония при герпетической инфекции

Клиническая эффективность полиоксидония

В качестве клинических критериев эффективности лечения были избраны следующие:

- достижение ремиссии герпетической инфекции, превосходящей продолжительность безрецидивного периода до лечения не менее чем в 3 раза, что соответствует значительному улучшению;
- нормализация температуры тела;
- устранение астенического синдрома;
- устранение вегетативных расстройств.

С целью выявления вегетативных расстройств использовался специализированный вопросник Вейна, с целью выявления астении – данные клинического расспроса и вопросника MFI-20 (субъективная шкала оценки астении).

В результате лечения препаратами базовой терапии значительное улучшение (увеличение безрецидивного периода более чем в 3 раза) отмечалось в 40,0 % случаев, эффект от лечения по этому критерию отсутствовал у 20,0 % больных, в остальных случаях отмечалось увеличение продолжительности безрецидивного периода в среднем в $2,31 \pm 0,34$ раза (что расценивалось как улучшение). Во время лечения рецидивы (в редуцированной форме, длительностью 2-3 суток) возникали у 10,0 % больных, после его завершения 15,0 % больных не отмечали возникновения рецидивов вплоть до времени повторного визита. Кроме того, у 33,3 %

пациентов, имевших проявления астенического синдрома до проведения курса комплексной фармакотерапии, отмечалось снижение явлений астении (и по субъективной оценке пациентов, и по данным вопросника MFI-20). Вегетативные нарушения не имели положительной динамики ни у одного пациента. Нормализация температуры тела в результате лечения произошла в 62,5 % случаев, что является статистически значимым (критерий Мак-Немара для связанных групп, $p=0,03$).

В результате фармакотерапии с использованием полиоксидония (рис. 1) значительное улучшение было достигнуто в 85,0 % случаев, ремиссия герпетической инфекции не была достигнута лишь в 10,0 % случаев. Таким образом, продолжительность безрецидивного периода возросла в среднем в $3,53 \pm 0,45$ раза. Во время проведения лечения возникновение рецидива инфекции отмечали 15,0 % пациентов, после его завершения рецидивы не возникали в 20,0 % случаев до времени контрольной явки (то есть в течение 3-4 последующих за лечением месяцев). Кроме того, у 70,0 % пациентов отмечалось сокращение продолжительности последующего рецидива инфекции. В результате проведенного лечения регистрировалась нормализация температуры тела в 76,9 % случаев, снижение проявлений астенического синдрома (у 86,7 % пациентов из числа имевших изначально проявления астении) и в 10,0 % случаев отмечалась нормализация вегетативной функции (по данным вопросника Вейна).

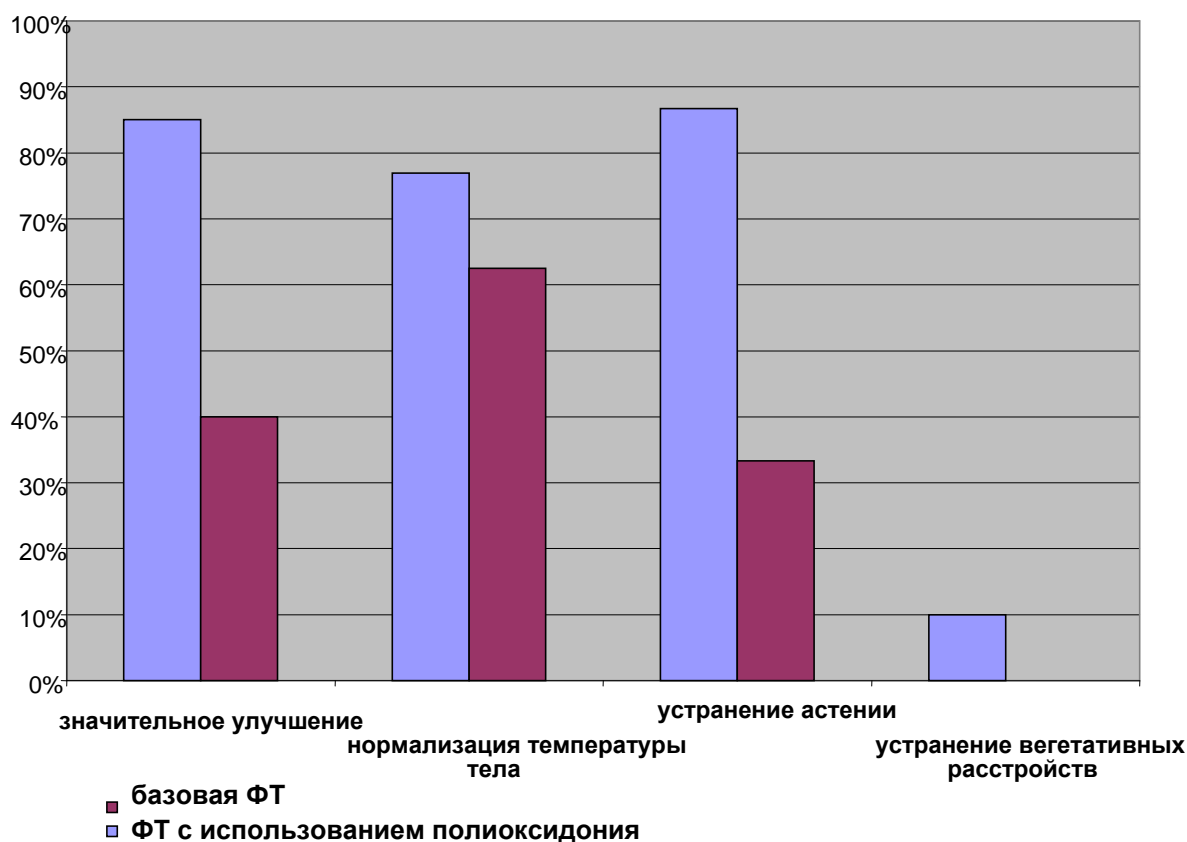


Рис. 1. Клиническая эффективность полиоксидония при рецидивирующей герпетической инфекции тяжелого течения

Очевидна высокая клиническая эффективность фармакотерапии с применением полиоксидония практически по всем критериям эффективности. Наличие нормализации вегетативной функции в 10,0 % случаев, несмотря на отсутствие у полиоксидония прямого вегетотропного действия, обусловлено высокой потенцирующей способностью полиоксидония в отношении противовирусной фармакотерапии, а также его детоксицирующим воздействием.

Иммунологическая эффективность полиоксидония

В оценке иммунного статуса больных герпетической инфекцией, наряду с определением средних значений показателей, использован комплексный подход, основывающийся на частотном анализе и определении коэффициентов диагностической ценности для каждого иммунологического показателя. Сущность частотного анализа заключается в определении доли пациентов, имеющих показатели определенной величины, так как анализ средних величин не всегда отражает истинную картину иммунных нарушений, поскольку усредняет вариации параметров отдельных пациентов в группе, которые могут быть весьма различными (в том числе по вектору нарушений). Анализировались все показатели иммунного статуса и определялась доля пациентов, имеющих 1-ю, 2-ю или 3-ю степень иммунных нарушений, а также вектор этих нарушений (супрессия или стимуляция показателя).

При расчете степени иммунных нарушений применялась формула:

$$\text{Степень иммунных нарушений} = M_1/M \times 100\%,$$

где M_1 – показатель конкретного больного, M – показатель, принятый за норму, легкая степень – отклонение от нормы на 1-33 %, средняя степень тяжести – отклонение от нормы на 34-66 %, тяжелая степень иммунных нарушений – отклонение от нормы более, чем на 66 %.

Кроме того, производилась интегральная оценка степени тяжести иммунологических нарушений (по числу измененных параметров в иммунном статусе каждого больного) по комплексному методу ЦНИИВС им. И.И. Мечникова.

При иммунологическом обследовании уже с использованием тестов 1 уровня обнаруживалось наличие активного инфекционного синдрома вирусного генеза, особенно выраженного при исследовании венозной крови (относительный и /или абсолютный лимфоцитоз регистрировался у 52,5 % больных, тогда как в периферической крови относительный лимфоцитоз регистрировался лишь в 20,0 % случаев соответственно, $p < 0,01$, критерий Манна-Уитни), что может быть связано с перераспределением клеток крови при реактивации вируса. Кроме того, характерным являлось наличие гиперIgM-емии. Другими проявлениями инфекционного синдрома были снижение функции фагоцитов (низкий индекс завершенности фагоцитоза) и накопление высокого уровня патогенных циркулирующих иммунных

комплексов средней размерности. Помимо этого, обращало на себя внимание наличие дисбаланса иммунокомпетентных клеток (снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ)) и дефицит в ряде случаев CD4-лимфоцитов. При анализе абсолютного содержания субпопуляций иммунокомпетентных клеток выявлено статистически значимое повышение в сравнении с контролем абсолютного содержания CD8-лимфоцитов. В целом формула иммунных расстройств выглядела следующим образом: $CD4_1^- ИРИ_1^- ЦИК_3^+ ИЗФ_1^- IgM_3^+$, что отражает наличие нарушений во всех звеньях иммунной системы при ведущей роли клеточных факторов защиты, а именно снижении числа и функции CD4-лимфоцитов.

С использованием комплексного метода оценки иммунного статуса выявлен иммунодефицит тяжелой степени у 50 % больных, иммунодефицит средней степени тяжести у 27,5 %, легкой степени тяжести – у 22,5 % больных.

Через 4-6 недель после окончания фармакотерапии пациентам рекомендовали контрольное исследование иммунного статуса, исследование методом РИФ на наличие антигена вируса (в уретре, цервикальном канале) с повторной консультацией (в среднем интервал между визитами составлял 4-5 месяцев).

В качестве критериев иммунологической эффективности фармакотерапии были избраны следующие:

1. отрицательные результаты РИФ и/или ПЦР в результате лечения;
2. нормализация или значительная положительная динамика следующих показателей:
 - содержания CD3-лимфоцитов;
 - содержания CD4-лимфоцитов;
 - соотношения CD4/CD8;
 - содержания сывороточного IgM;
 - индекса завершенности фагоцитоза;
 - уровня патогенных циркулирующих иммунных комплексов;
 - степени иммунодефицита, определенной по комплексному методу ЦНИИВС им. И.И. Мечникова.

В результате проведенного лечения с использованием базовой фармакотерапии у 50,0 % пациентов относительный лимфоцитоз сохранялся, но снизилась его выраженность. Анэозинофилия отмечалась в несколько большем проценте случаев (15,0 % пациентов) и это различие было статистически значимым ($p < 0,01$, критерий Мак-Немара). Однако у 15,0 % больных появилась моноцитопения, что может быть следствием миграции этих клеток в очаг воспаления. В целом появление моноцитопении, а также нарастание анэозинофилии свидетельствуют о продолжающейся активности инфекционного процесса. Отрицательные результаты РИФ отмечались у 40,0 % больных.

При сравнении показателей иммунного статуса до и после лечения применялся критерий Вилкоксона, предварительно данные были

ранжированы и объединены в общий вариационный ряд, в результате статистически значимых различий выявлено не было.

В результате частотного анализа обнаружено статистически значимое (критерий Мак-Немара, $p=0,012$) снижение доли больных, имеющих легкую и среднюю степени тяжести иммунных нарушений по содержанию CD4-лимфоцитов. Кроме того, наблюдалась положительная динамика показателя завершенности фагоцитоза. До проведения курса фармакотерапии 40,0 % пациентов имели среднюю степень тяжести иммунных нарушений по этому показателю и в 60,0 % случаев регистрировалась легкая степень иммунных нарушений, тогда как после лечения в 17,7 % случаев отмечалась нормализация этого показателя ($p<0,001$, критерий Мак-Немара), хотя в 64,7 % случаев сохранялось снижение показателя легкой степени тяжести. Снизилась доля пациентов, имеющих тяжелую степень иммунодефицита по комплексному методу ЦНИИВС им. И.И. Мечникова ($p=0,012$), хотя в целом положительную динамику иммунного статуса в результате лечения можно расценивать как незначительную. Сохранялись проявления иммунокомплексного синдрома (уровень циркулирующих иммунных комплексов оставался прежним, у 10,0 % больных появились криоглобулины). По ряду показателей регистрировалась негативная динамика: тенденция к нарастанию дефицита общей популяции Т-лимфоцитов ($p=0,002$, критерий Мак-Немара) и дефицита субпопуляции CD16-лимфоцитов (хотя и легкой степени тяжести), $p=0,006$, критерий Мак-Немара.

В результате фармакотерапии с использованием полиоксидония относительный лимфоцитоз сохранялся в 45,0 % случаев. Анэозинофилия при относительном лимфоцитозе после лечения регистрировалась в 10,0 % случаев, моноцитопения – также в 10,0 % случаев. В 18,2 % случаев отмечалась нормализация содержания лимфоцитов, что свидетельствует о позитивной динамике лейкоцитарной формулы. Отрицательные результаты РИФ в результате лечения регистрировались в 35,0 % случаев. При сравнении показателей иммунного статуса до и после лечения с использованием критерия Вилкоксона выявлены статистически значимые изменения (табл. 1) по относительному содержанию CD4-лимфоцитов и IgM сыворотки крови.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса в группе больных РГИ, получавших фармакотерапию с использованием полиоксидония (n=20), M±m

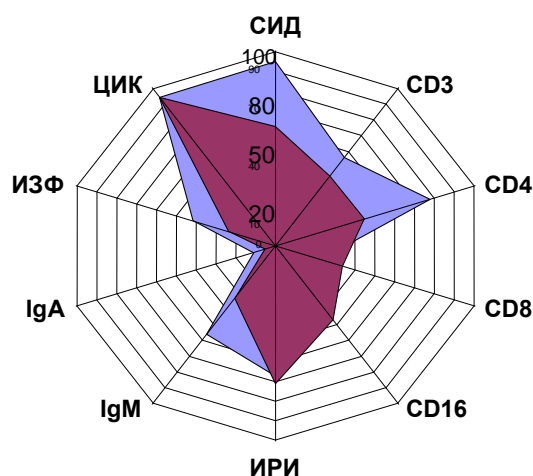
Показатель	До лечения	После лечения
IgM, г/л	2,49±0,48	1,58±0,27*
IgG, г/л	4,82±0,82	10,41±0,48
CD3, %	53,79±3,25	56,92±3,39
CD4, %	27,69±0,03	30,94±0,02*
CD8, % по Дижону,	28,28±0,13	30,81±0,14
CD4/CD8	1,05±0,08	1,12±0,10
CD16, %	12,75±1,61	15,00±1,47
CD19, %	9,38±1,33	8,61±1,11

ИЗФ – индекс завершенности фагоцитоза

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

* - различия статистически значимы, $p < 0,05$, критерий Вилкоксона

По результатам частотного анализа (рис. 2) наиболее значимые позитивные изменения параметров иммунного статуса заключались в изменении содержания CD4-лимфоцитов (в 55,6 % случаев произошла нормализация показателя), снижении степени тяжести иммунных нарушений по содержанию общей популяции Т-клеток (снизилась доля пациентов, имеющих среднюю степень тяжести иммунных нарушений) и сывороточного IgM. Положительная тенденция отмечена в динамике показателя завершенности фагоцитоза, однако полной нормализации этого показателя не происходило. Также регистрировалась тенденция к нормализации показателей реакции бласттрансформации лимфоцитов, что свидетельствует о нормализации их функциональных способностей. В результате у пациентов существенно снизилась суммарная степень иммунодефицита, $p = 0,009$, критерий Мак-Немара. До лечения регистрировался дефицит относительного содержания субпопуляции CD8-лимфоцитов, однако после проведения курса комплексной иммуностропной фармакотерапии с применением полиоксидония отмечалась статистически значимая ($p = 0,009$, критерий Мак-Немара) стимуляция этого показателя в 27,8 % случаев, что может расцениваться как активация цитотоксических лимфоцитов, имеющая адаптивный характер. В отношении CD16-лимфоцитов наблюдалось аналогичное изменение вектора иммунных нарушений.



- % больных со 2-3 СИН до лечения
- % больных со 2-3 СИН после лечения

СИД – степень иммунодефицита

Рис. 2. Динамика степени иммунных нарушений у больных рецидивирующей герпетической инфекцией в результате фармакотерапии с использованием полиоксидония

Описанная нами динамика клинических и иммунологических показателей в результате базовой фармакотерапии обусловлена, в первую очередь, положительным эффектом противовирусной химиотерапии (увеличение продолжительности ремиссии, нормализация температуры тела, снижение явлений астении), потенцированной применением индуктора интерфероногенеза (циклоферон) или препарата интерферона- α (виферон-П). Циклоферон индуцирует высокие титры α - и β -интерферона и обладает иммуномодулирующим действием, активируя фагоцитоз, натуральные киллеры и CD8-лимфоциты. Аналогичным вектором иммунобиологического действия обладает и виферон-П. В нашем случае наиболее отчетливо проявилась тенденция к нормализации показателей завершенности фагоцитоза. Положительные сдвиги показателей клеточного иммунитета (нормализация или тенденция к нормализации CD4-лимфоцитов) обусловлены воздействием тималина, основной эффект которого заключается в регуляции соотношения иммунокомпетентных клеток.

Таким образом, применения базовой фармакотерапии недостаточно для достижения продолжительного клинического и иммунологического эффекта. Некоторые негативные сдвиги в показателях иммунного статуса свидетельствуют о тенденции к прогрессированию инфекционного процесса, который только на время сдерживается применением базовой фармакотерапии.

При определении собственного эффекта комплексной фармакотерапии с применением полиоксидония в сравнении с базовой фармакотерапией использовалась следующая формула:

$$P = (P_{ис} - P_{т}) - (P_{мс} - P_{м}),$$

где $P_{ис}$ – % больных с 2-3 степенью иммунных нарушений в группе стандартной фармакотерапии, до ее проведения; $P_{т}$ – то же после ее проведения; $P_{мс}$ – % больных с 2-3 степенью иммунных нарушений в группе изучаемой фармакотерапии, до ее проведения; $P_{м}$ – то же после ее проведения.

В результате для полиоксидония обнаружено наличие эффектов, превосходящих эффекты базовой терапии в отношении нормализации относительного содержания CD3, CD4, CD16-лимфоцитов и содержания IgM в сыворотке крови. Таким образом, основные выявленные эффекты относятся к нормализации клеточного звена системы иммунитета и нормализации синтеза антител. Обнаружена тенденция к нормализации функции фагоцитов при использовании схемы фармакотерапии с включением полиоксидония (показатели фагоцитоза исследовались на нейтрофилах крови). Вероятно, наблюдавшиеся эффекты в результате использования полиоксидония при рецидивирующей герпетической инфекции тяжелого течения обусловлены активацией подвижных макрофагов тканей организма, повышением продукции ими ИЛ-1 и ИЛ-2, что способствует активации лимфоцитов и повышает эффективность межклеточного взаимодействия. В целом это

содействует купированию явлений рецидива инфекции и восстановлению контроля над латентностью вируса.

Влияние полиоксидония на качество жизни больных

Для исследования качества жизни больных использовался стандартизованный вопросник общего типа SF-36v2, позволяющий оценить все составляющие качества жизни: физический, психический компоненты и социальную адаптацию.

При исследовании показателей качества жизни больных до лечения отмечалось статистически значимое их снижение в сравнении с контролем (здоровые добровольцы) практически по всем шкалам вопросника SF36v2, но особенно по шкалам полноценности ощущения жизни и общего уровня психологического здоровья (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$), что отражало дезадаптацию пациентов в социуме.

После проведения курса базовой фармакотерапии (повторно вопросник заполнялся каждым больным через 3 месяца) некоторая положительная динамика показателей качества жизни отмечалась по всем шкалам вопросника SF36v2, однако значения показателей не достигали контрольных. Кроме того, статистически значимыми изменения показателей качества жизни в результате лечения были только по шкалам ролевого эмоционального функционирования ($p = 0,03$, критерий Вилкоксона) и суммарной шкале общего психологического состояния (критерий Вилкоксона, $p = 0,04$), что может быть следствием снижения степени тяжести инфекции. Показатели, касающиеся физического здоровья, изменялись статистически незначимо.

В результате проведения курса фармакотерапии с применением полиоксидония выявлена статистически значимая положительная динамика показателей качества жизни по шкале полноценности ощущения жизни ($p = 0,04$, критерий Вилкоксона), общего уровня психологического здоровья ($p = 0,04$, критерий Вилкоксона) и суммарной шкале общего душевного состояния ($p = 0,018$, критерий Вилкоксона). Пограничный уровень значимости ($p = 0,06$) был достигнут для показателей шкалы общего уровня физического здоровья. Таким образом, по показателям качества жизни наибольшая эффективность была отмечена для комплексной фармакотерапии с применением полиоксидония.

Эти результаты соответствуют полученным ранее данным, свидетельствующим о значительной клинической и иммунологической эффективности полиоксидония, что способствует положительной динамике показателей качества жизни больных.

Фармакоэкономическая эффективность полиоксидония

В последние годы все большую значимость приобретает оценка фармакоэкономической эффективности проводимой фармакотерапии [9]. При проведении анализа полной стоимости болезни получены следующие

результаты: при лечении с применением базовой фармакотерапии полная стоимость болезни составила 2971,44±303,57 рублей, а с включением в схему фармакотерапии полиоксидония – 3874,99±466,88 рублей. В пересчете на 1 месяц достигнутой ремиссии ее стоимость составила: при стандартной фармакотерапии – 882,36 рублей, при использовании полиоксидония – 1081,64 рублей.

Однако, информация, полученная с применением только этого вида фармакоэкономического анализа, является неполной. Поэтому мы применили анализ «затраты-эффективность» в модификации для патогенетических методов лечения [8]. Перед его проведением были избраны клинические и иммунологические критерии, для каждого из которых производился расчет коэффициента «затраты-эффективность».

Клинические критерии: % пациентов с достигнутой ремиссией, превосходившей продолжительность безрецидивного периода до лечения не менее чем в 3 раза, % пациентов с нормализацией температуры тела, % пациентов с устранением астенического синдрома.

Иммунологические критерии: % пациентов с отрицательными результатами РИФ и/или ПЦР в результате лечения, % пациентов с нормализацией каждого из следующих показателей: содержание CD3-, CD4-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8, содержания сывороточного IgM, показателю завершенности фагоцитоза, уровня патогенных циркулирующих иммунных комплексов, % пациентов со снижением степени иммунодефицита, определенной по комплексному методу ЦНИИВС им. И.И. Мечникова.

Таким образом, для каждой схемы комплексной фармакотерапии рассчитывалось 11 коэффициентов «затраты-эффективность», которые затем ранжировались и для каждой схемы фармакотерапии была рассчитана сумма рангов, при этом, чем она меньше, тем более эффективна данная схема лечения с фармакоэкономической точки зрения.

Результаты проведенного комплексного фармакоэкономического анализа (с учетом клинических, иммунологических критериев и динамики показателей качества жизни) с целью изучения фармакоэкономической эффективности примененных схем фармакотерапии показали их различную эффективность (табл. 2).

Таблица 2

Фармакоэкономическая эффективность изученных схем фармакотерапии ГИ

Показатель	Стандартная фармакотерапия	Схема с использованием полиоксидония
Полная стоимость болезни, руб., М±m	2971,44± 303,57	3874,99±466,88
Затраты на медикаменты, руб., М±m	1759,78±184,67	2652,59±159,67

Сумма рангов по клиническим критериям эффективности	27	21
Сумма рангов по иммунологическим критериям эффективности	201	193
Общая сумма рангов	228	214
Относительная величина 1 ранга	17,41	13,45

После проведения комплексного фармакоэкономического анализа очевидно, что полиоксидоний имеет большую эффективность в сравнении с базовой фармакотерапией (меньшая сумма рангов при меньшей относительной величине 1 ранга), особенно по иммунологическим критериям эффективности и в отношении позитивной динамики показателей качества жизни, что указывает на необходимость использования полиоксидония в комплексной фармакотерапии больных герпетической инфекцией. Полученные данные свидетельствуют, что при тяжелой рецидивирующей герпетической инфекции целесообразно более продолжительное использование полиоксидония в дискретном режиме: суппозитории по 6 мг, 1 раз в 3 дня, № 20 в сопровождении этиотропной фармакотерапии.

Стратегия ведения больных рецидивирующей герпетической инфекцией

Поскольку достичь полной элиминации вируса из организма современными методами химиотерапевтического воздействия невозможно, то целью фармакотерапии при герпетической инфекции является переводение активно реплицирующихся вирусов в состояние латенции, снижение риска передачи инфекции и улучшение показателей качества жизни пациентов.

Вышеизложенные данные указывают на целесообразность комплексного подхода к лечению пациентов, страдающих рецидивирующей герпесинфекцией с применением при необходимости неоднократных курсов иммунотропной терапии с обязательным сопровождением этиотропной фармакотерапией. Также представляется перспективным применение у таких пациентов препаратов вегетотропного и вегетомодулирующего действия, квалифицированной рефлекс- и психотерапии.

Фармакотерапия при рецидивирующей герпесинфекции имеет следующие основные задачи:

1) ослабить выраженность или уменьшить продолжительность симптомов рецидива, а также сократить срок полного заживления очага поражения;

- 2) уменьшить продолжительность и выраженность репродукции вируса в местах поражения;
- 3) предотвратить или уменьшить частоту и степень тяжести рецидивов;
- 4) устранить или уменьшить проявления вторичного иммунодефицита и снизить частоту возникновения других инфекционных заболеваний, повысить трудоспособность пациента.

В процессе фармакотерапии пациентов, страдающих герпетической инфекцией должны учитываться и возможные побочные эффекты лечения – именно с этой целью предпочтительно использование ацикловира (или других аномальных нуклеозидов) в супрессирующем режиме, что может быть эффективным только при использовании иммуностимулирующих средств. Следует подчеркнуть, что при использовании полиоксидония нами не отмечено каких-либо нежелательных эффектов.

Критериями эффективности фармакотерапии служат: длительность и выраженность рецидивов герпетической инфекции, устранение симптомов интоксикации (субфебрилитета, астении), положительная динамика показателей иммунного статуса, восстановление вегетативной функции, а также психосоциальная адаптация пациентов в результате лечения. Конечной целью комплексного воздействия фармакотерапии с применением и других способов ведения пациента должно являться улучшение показателей качества жизни.

Для эффективного лечения пациентов, страдающих герпетической инфекцией, необходимо совместное наблюдение их клиническим иммунологом и инфекционистом, при этом целесообразно придерживаться двухэтапного подхода в лечении – при тяжелых формах инфекции первоначальный курс иммуностимулирующей фармакотерапии необходимо проводить в условиях стационара с последующими поддерживающими курсами иммуностимулирующей и этиотропной фармакотерапии в амбулаторных условиях.

В клинической практике приходится встречаться с двумя основными группами больных герпетической инфекцией:

1. Имеющими клинические признаки заболевания в сочетании с выявленными изменениями параметров системы иммунитета;
2. Имеющими только клинические признаки заболевания без существенного изменения параметров системы иммунитета.

Во всех случаях необходимо иметь в виду, что главным критерием при назначении курса фармакотерапии является клиническая картина, а отсутствие изменений иммунограммы (что в данном случае не соответствует клинической картине инфекции) расценивается как высокая степень дисрегуляции иммунной системы.

Основные этапы комплексного ведения и фармакотерапии больных ГИ

Этапы	Больные РГИ
-------	-------------

1 визит Основные задачи	Клиническое и иммунологическое обследование, верификация диагноза, назначение комплексной фармакотерапии
4-6 недель	базовая фармакотерапия + полиоксидоний по 6 мг, в суппозиториях или в/м, 1 раз в 3 дня, № 10-20
4 недели	Период, свободный от медикаментозного воздействия
2 визит Основные задачи	1. Сведения о переносимости лекарственных препаратов, степени выполнения рекомендаций; 2. Динамика клинических симптомов (частота, продолжительность и интенсивность рецидивов, температура тела, астенический синдром) и качества жизни; 3. Исследование методом РИФ, ПЦР на ВПГ (кровь, уретра, цервикальный канал), оценка динамики; 4. Характер изменений параметров иммунного статуса (особенно по показателям, обладающим наибольшей диагностической ценностью); 5. Решение вопроса о необходимости дополнительного курса фармакотерапии (поддерживающей иммуностропной, с использованием только препаратов местного действия или повторной комплексной, вакцинотерапии).
3 визит Основные задачи	Решение вопроса о необходимости иммунореабилитации пациента или возможности вынашивания беременности

Список литературы

1. Абрамов В.В. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем / В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова - Новосибирск: Наука, 1996. - 97 с.
2. Борисова А.М. Клиническое применение отечественного препарата Полиоксидония при вторичных иммунодефицитах взрослых / А.М. Борисова, Л.В. Лактионова, Н.Х. Сетдикова // Терапевтический архив. – 1998. - №10. – С. 52-57.
3. Викулов Г.Х. Герпетические инфекции человека. Перспективы диагностики и противовирусной терапии / Г.Х. Викулов, А.Е. Шульженко // Materia Medica. Бюллетень для врачей и фармацевтов. – 2003. - № 4. - С. 60-80.
4. Воробьев А.А. Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине / А.А. Воробьев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2002. - №4. – С. 93-98.

5. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция / В.М.Гранитов – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 88 с.
6. Григорян С.С. Система интерферона и индукторы интерферона при герпесвирусных инфекциях / С.С. Григорян, Ф.И. Ершов // *Materia Medica*. Бюллетень для врачей и фармацевтов. – 2003. - № 4. - С. 34-46.
7. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем: пер. с англ / Под ред. Кейт Редклиф – М.: Медлит, 2003. – 264 с.
8. Ершов Ф.И. Использование иммуномодуляторов при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2003. - № 6. – С. 27-32.
9. Ершов Ф.И. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский, М.В. Мезенцева // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – Т. 3. - № 1. – С. 3-8.
10. Игнатов П.Е. Иммуитет и инфекция / Игнатов П.Е. – М.: Время, 2002. – 352 с.
11. Иммуномодуляторы: справочник для практических врачей / С. В. Сибиряк, Р.Ф. Садыков, Р.Ш. Магазов, С.А. Сергеева. – Уфа: ГУП Иммунопрепарат, 1999. – 145 с.
12. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред. И.Д. Столярова – СПб.: СОТИС, 1999. – 176 с.
13. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: руководство для врачей / Под ред. В.А. Исакова, Ю.В. Аспеля – Н. Новгород; СПб., 1999. – 150 с.
14. Исаков В.А. Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика: руководство для врачей / В.А. Исаков, В.В. Борисова, Д.В. Исаков – СПб.: Лань, 1999. – 190 с.
15. Качество жизни, связанное со здоровьем: теория, методы и практика / Семернин Е.Н., Шляхто Е.В., Козлова С.Н., Мирошенков П.В. // *Качественная клиническая практика*. – 2001. - № 2. – С.48-52.
16. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова – М.: Мединформгентство, 1999. – 604 с.
17. Коваленко Е.В. Возможные прогностические маркеры иммунного статуса у больных хроническими инфекционными заболеваниями / Е.В. Коваленко, С.А. Новицкая // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 1998. - №3. – С.44-47.
18. Лебедев К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина - М.: Медицинская книга; Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 443 с.
19. Нестерова И.В. Программы иммунореабилитации больных вторичными иммунодефицитами / И.В. Нестерова // *International journal on immunorehabilitation*. – 1998. - № 9. – С. 40-46.
20. Никонов А.П. Генитальный герпес / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова // *Инфекции и антимикробная химиотерапия*. – 2003. - № 3. – С. 85-87.

21. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова – СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 320 с.
22. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / Под ред. проф. Ю.В. Редькина, канд. мед. наук О.А. Мирошника и докт. мед. наук В.В. Лобова – Омск: ОГМА, 2002. – 100 с.
23. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение (в помощь практическому врачу) / Сост.: Б.В. Пинегин, А.С. Сараф. – М.: Издательский дом Константа, 2000. – 94 с.
24. Редькина В.Ю. Клинико-лабораторный полиморфизм оппортунистических инфекций в практике врача-терапевта. Автореферат дис... канд. мед. наук / В.Ю. Редькина – Омск, 2002. – 22 с.
25. Самгин М.А. Простой герпес (дерматологические аспекты) / М.А. Самгин, А.А. Халдин – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 160 с.
26. Семенова Т.Б. Генитальный герпес у женщин / Т.Б. Семенова // Русский медицинский журнал. – 2001. - №6. – С. 237-242.
27. Семенова Т.Б. Герпетическая инфекция органов мочеполовой системы у мужчин / Т.Б. Семенова // Русский медицинский журнал. – 2001. - №13-14. – С. 568-573.
28. Специфическая и неспецифическая иммунокоррекция / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.И. Золоедов, Е. Бжозовский // Успехи современной биологии. – 1997. - №3. – С. 261-268.
29. Сухих Г.Т. Иммунитет и генитальный герпес / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, В.И. Кулаков – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1997. – 224 с.
30. 1000 формул клинической иммунологии / А.М.Земсков, В.М. Земсков, Ю.В. Сергеев, В.А. Ворновский, А.В. Караулов – М.: Медицина для всех, 2003. – 336 с.
31. Уоррел Г. Простой герпес: пер. с англ / Г. Уоррел // Доказательная медицина: ежегодный справочник – ч. 6. - М.: Медиа Сфера, 2003. – С. 1854-1861.
32. Фармакоэкономические исследования в здравоохранении / Под ред. проф. Б.И. Гельцера – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 272 с.
33. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2003. - № 4. – С. 196-203.
34. Халдин А.А. Клиника дерматологического синдрома герпетической болезни / А.А. Халдин, М.А. Самгин // Materia Medica. Бюллетень для врачей и фармацевтов. – 2003. - № 4. - С. 24-34.
35. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные заболевания человека / Л.Н. Хахалин, Е.В. Соловьева // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. - № 1. – С. 72-76.

36. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Под ред проф. П.А. Воробьева – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.
37. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir / A. Strand, R. Patel, H.C. Wulf, K.M. Coates // *Sexually Transmitted Infections*. – 2002. – Vol. 78. – P. 435-439.
38. Apoola A. Antiviral treatment of genital herpes / A. Apoola, K. Radcliffe // *Int J STD AIDS*. – 2004. – Vol. 15, № 7. – P. 429-433.
39. Apoptosis and interferons: Role of interferon-stimulated genes as mediators of apoptosis / M. Chawla-Sarcar, D.J. Lindner, Y.F. Liu et al. // *Apoptosis*. – 2003. – Vol. 8. – P. 237-249.
40. Ashley R. Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology. / R. Ashley, A. Wald // *Clin Microbiol Rev* – 1999. – Vol. 1. – P. 1-8.
41. Barnabas R.V. The potential role of suppressive therapy for sex partners in the prevention of neonatal herpes: a health economic analysis. / R.V. Barnabas, H. Carabin, G.P. Garnett // *Sex Transm Inf.* – 2002. – Vol.78. – P.425-429.
42. Bernstein D.I. Pathogenesis of acyclovir-resistant herpes simplex type 2 isolates in animal models of genital herpes: models for antiviral evaluations / D.I. Bernstein, J. Ireland, N. Bourne // *Antiviral Research*. – 2000. – Vol. 47. – P. 159-169.
43. Brady R.C. Treatment of herpes simplex virus infections. / R.C. Brady, D.I. Bernstein // *Antiviral research*. – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. 73-81.
44. Boivin G. Drug-Resistant herpesviruses: should we look for them? / G. Boivin // *Eur J Clin Microb Infect Dis*. – 1998. – Vol. 17. – P. 539-541.
45. Candidate topical microbicides bind herpes simplex virus glycoprotein B and prevent viral entry and cell-to-cell spread / N. Cheshenko, M.J. Keller, V. MasCasullo et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2004. – Vol. 48, № 6. – P. 2025-2036.
46. CD4+ T-cell responses to herpes simplex virus type 2 (HSV-2) glycoprotein G are type specific and differ in symptomatic and asymptomatic HSV-2-infected individuals / K. Eriksson, L. Bellner, S. Görander et al. // *J Gen Virol*. – 2004. – Vol. 85. – P. 2139-2147.
47. Clearance of HSV-2 from recurrent genital lesions correlates with infiltration of HSV-specific cytotoxic T lymphocytes / D.M. Koelle, C.M. Posavad, G.R. Barnum et al. // *J Clin Invest*. – 1998. – Vol. 101. – P. 1500 – 1508.
48. Corey L. Global epidemiology of genital herpes and the interaction of herpes simplex virus with HIV / Corey L. // [Electronic resource] – 2004. – Available online at <http://www.ihmf.com>
49. Current treatments and perceptions of genital herpes: a European-wide view / A. Strand, S. Bartob, A. Alomar, S. Kroob // *European Academy of Dermatology and Venerology*. – 2002. – Vol. 16. – P. 564-572.

50. De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use / E. De Clercq // *Journal Clin Virol.* – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 115-133.
51. Gilbert C. Resistance of herpesviruses to antiviral drugs: clinical impacts and molecular mechanisms / Gilbert C., Bestman-Smith J., Boivin G. // *Drug resist update.* – 2002. – Vol. 5, № 2. - P. 88-114.
52. Herpes simplex virus latency and nucleoside analogues / Efstathiou S., Field H.J., Griffiths P.D. et al. // *Antiviral reseach.* – 1999. – Vol. 41. – P. 85-100.
53. Herpes simplex type 2 and heterosexual spread of human immunodeficiency virus infection in developing countries: hypotheses and research priorities / F.X. Mbopi-Keou, N.J. Robinson, P. Mayaud et al. // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2003. – Vol. 9, № 3 – P. 161-171.
54. Herpes simplex virus type 1 infection of activated cytotoxic T-cells: induction of fratricide as a mechanism of viral immune evasion / M.J. Raftery, C.K. Behrens, A. Muller et al. // *The Journal of experimental medicine.* – 1999. - Vol. 190, № 8. – P. 1103-1115.
55. Herpes simplex virus type 2 modulates the susceptibility of human bladder cells to uropathogenic bacteria / Superty F., Longhi C., Di Biase A. M. et al. // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2001. - Vol. 189. – P. 201-208.
56. Herpesviruses: balance in power and powers imbalanced / M. Ackermann, M. Engels, C. Fraefel et al. // *Veterinary Microbiology.* – 2002. – Vol. 86. – P. 175-181.
57. Human CD8+ CTL recognition and in vitro lysis of herpes simplex virus-infected cells by a non-MNC restricted mechanism / Garland R.J., El-Shanti N., West S.E. et al. // *Scand. J. Immunol.* – 2002. - № 55. – P 61-69.
58. Induction of suppressor of cytokine signaling-3 by herpes simplex virus type 1 contributes to inhibition of the interferon signaling pathway / S. Yokota, N. Yokosawa, T. Okabayashi et al. // *J Virol.* – 2004. –Vol. 78, № 12. – P. 6282-6286.
59. Jones C. A. Management of herpes simplex virus infections. / C. A. Jones, D. Isaacs // *Current Paediatrics.* – 2004. – Vol. 14, № 2. – P. 131-136.
60. Kabra N.S. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review / N.S. Kabra, L. Thabane // *Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 103, № 5. – P. 1004-1005.
61. Kimberlin D.W. Genital Herpes / D.W. Kimberlin, D.J. Rouse // *The New England Journal of Medicine.* – 2004. – Vol. 350, № 19. – P. 1970-1977
62. Kinghorn G.R. Herpes simplex type 1 genital infections / G.R. Kinghorn // *Herpes.* – 1999. - № 1. – P. 4-7.
63. Kriesel J.D. Susceptibility to herpes labialis following multiple experimental exposures to ultraviolet radiation / J.D. Kriesel, T.G. Evans, M.B. McKeough // *Antiviral Research.* – 1995. – Vol. 28. – P 57-67.
64. Lafferty W.E. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention / W.E. Lafferty, L. Downey, C. Celum, A. Wald // *J Infect Dis.* – 2000. – Vol. 181. – P. 1454-1457.

65. McCarthy M. Acyclovir limits symptomless HSV shedding / M. McCarthy // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – P. 48.
66. McKenna D.B. Herpes simplex virus-specific immune responses in subjects with frequent and infrequent orofacial recrudescences / D.B. McKenna, W.A. Neill, M. Norval // *British Journal of dermatology*. – 2001. – Vol. 144. – P. 459-464.
67. Melroe G.T. Herpes simplex virus 1 has multiple mechanisms for blocking virus-induced interferon production / G.T. Melroe, N.A. DeLuca, D.M. Knipe // *J Virol*. – 2004. – Vol. 78, № 16. – 8411-8420.
68. Miller R.L. Immunomodulation as a treatment strategy for genital herpes: review of the evidence / R.L. Miller, M.A. Tomai, C.J. Harrison, D.I. Bernstein // *International immunopharmacology*. – 2002. – Vol. 2, № 4. – P. 443-451.
69. Mindel A. Psychological and psychosexual implications of herpes simplex infections / Mindel A. // *Scand J Infect Dis*. – 1996. – Vol. 100. – P. 27-32.
70. Molecular analysis of clinical isolates of acyclovir resistant herpes simplex virus / D. Chibo, J. Druce, J. Sasadeusz, C. Birch // *Antivir Research*. – 2004. – Vol. 61. – P. 83-91.
71. Morfin F. Herpes simplex resistance to antiviral drugs / F. Morfin, D. Thouvenot // *J Clinical virology*. – 2003. – Vol. 26, № 1. – P. 29-37.
72. Narouz N. Genital herpes: general practitioners' knowledge and opinions / N. Narouz, P.S. Allan, A.H. Wade // *Sex Transm Inf*. – 2002. – Vol. 78. – P. 198-200.
73. Nishiyama Y. Anti-apoptotic protein kinase of herpes simplex virus / Nishiyama Y., Murata T. // *Trends in Microbiology*. – 2002. - Vol. 10, № 3. - P. 105-106.
74. Patient satisfaction with care for genital herpes: insights from a global survey / D.M. Patrick, S.L. Rosenthal, L.R. Stanberry et al. // *Sex Transm Infect*. – 2004. – Vol. 80, № 3. – P. 192-197.
75. Pell J.M. Principles of immunomodulation / J.M. Pell, K. Aston // *Livestock Production Science*. – 1995. – Vol. 42. – P. 123-133.
76. Pollara G. The host response to herpes simplex virus infection / G. Pollara, D.R. Katz, B.M. Chain // *Curr Opin Infect Dis*. – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 199-203.
77. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons / A. Wald, J. Zeh, S. Selke et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. - Vol. 342 – P. 844-850.
78. Risk factors for sexual transmission of genital herpes / G.J. Mertz, J. Benedetti, R. Ashley et al. // *Ann Intern Med*. - 1992. - Vol. 116. - P. 197-202.
79. Risk factors of herpes simplex type 1 (HSV-1) infection and lifestyle factors associated with HSV-1 manifestations / Stock C., Guillen-Grima F., de Mendosa J.H. et al. // *European Journal of Epidemiology*. – 2001. - № 17. – P. 885-890.

80. Rouse B.T. Immunity to herpes simplex virus: a hypothesis / B.T. Rouse, M. Gierynska // *Herpes*. – 2001. - № 8. – P. 2A-5A.
81. Sexual and demographic risk factors for herpes simplex type 1 and 2 in women attending an antenatal clinic / R.L. Tideman, J. Taylor, C. Marks et al. // *Sexually Transmitted Infections*. – 2001. – Vol. 77. – P. 413-415.
82. Spear P.G. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry / P.G. Spear // *Cellular Microbiology*. – 2004. – Vol. 6, № 5. – P. 401-410.
83. Spruance S.L. Treatment of herpes simplex labialis / S.L. Spruance, J.D. Kriesel // *Herpes*. – 2002. - № 9. – P. 64-69.
84. Suppression of proinflammatory cytokine expression by herpes simplex virus type 1 / T.H. Mogensen, J. Melchjorsen, L. Malmgaard et al. // *J Virology*. – 2004. – Vol. 78, № 11. – P. 5883-5890.
85. T Cell Immunity to Herpes Simplex Viruses in Seronegative Subjects: Silent Infection or Acquired Immunity? / C.M. Posavad, A. Wald, N. Hosken et al. // *The Journal of Immunology*. – 2003. – Vol. 170. – P. 4380-4388.
86. Whitley R.J. Herpes simplex virus infections / R.J. Whitley, B. Roizman // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1513-1518.