

# Комплексная супрессивная терапия герпетической инфекции

М.Э. Запольский<sup>1</sup>, О.Г. Михайлец<sup>2</sup>, О.Л. Гоцуляк<sup>1</sup>, Д.М. Запольская<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Клиника Ренессанс-Медикал, г. Одесса

**Цель исследования:** анализ эффективности супрессивной терапии часторецидивирующих форм герпетической инфекции, включающей валацикловирсодержащий препарат и индуктор эндогенного интерферона – Оверин.

**Материалы и методы.** Под наблюдением в течение 6 мес находились 42 пациента с часто рецидивирующими формами герпетической инфекции. Больные были разделены на группы в зависимости от схем лечения. В основную группу вошли 22 пациента, в группу сравнения – 20. Группу контроля составили 30 здоровых человек. Пациенты основной группы с часто рецидивирующими формами герпеса (более 6 рецидивов в год) получали супрессивную терапию с использованием валацикловира, дополнительно им назначали Оверин. Пациенты группы сравнения получали стандартную супрессивную терапию на протяжении 60 дней, включающую препарат, содержащий валацикловир.

**Результаты.** Были изучены причины возникновения и методики лечения хронических часто рецидивирующих форм герпесвирусной инфекции. Разработан этиопатогенетически обоснованный метод лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса.

**Заключение.** Использование Оверина в комплексной терапии часторецидивирующих форм герпетической инфекции этиопатогенетически обоснованно. Препарат эффективно улучшает иммунные показатели крови и общее состояние пациентов.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, Оверин, иммунная дисфункция.

Герпесвирусные заболевания характеризуются полиморфностью клинических проявлений и иммунологических нарушений. Большинство патологических эффектов связано с накоплением в организме вирусных экзо- и эндотоксинов, продуктов воспаления и тканевой деструкции. После устранения основных клинических симптомов заболевания в периферической крови и тканях остаются токсические вещества, циркулирующие иммунные комплексы, затрудняющие реабилитацию больных, увеличивающие частоту и тяжесть рецидивов. Нередко встает вопрос о проведении длительной супрессивной терапии [1, 3, 14, 15].

При лечении часто рецидивирующих форм герпесвирусной инфекции традиционно используют препараты, содержащие валацикловир, иммуномодулирующие средства, общую дезинтоксикационную терапию. Указанный терапевтический подход не всегда дает положительный эффект, рецидивы наблюдаются у 50–60% больных. Кроме того, нерациональное лечение таких пациентов может вызывать нежелательные побочные эффекты, ухудшить течение герпетической инфекции, повысить риск развития герпес-ассоциированных аутоиммунных заболеваний [5, 9, 10, 12, 13].

Установлено, что повреждающее действие герпесвирусов стимулирует формирование очагов интерстициального фиброза, некроза и зон кальцификации. Нейротоксическое

действие ГВИ приводит к снижению синтеза клеточной ДНК, уменьшению активности метаболических процессов в нейронах, замедлению гликолиза, окислительного фосфорилирования. Все это способствует нарушению процессов апоптоза, формированию хронического воспаления во многих органах и системах [2, 11].

Одной из особенностей организации герпесвирусных ДНК является наличие в них одноцепочных разрывов – «ников» и брешей, которые представляют собой потенциальные участки репарационных и рекомбинационных событий, сопряженных с интеграцией герпетических ДНК в хромосому человека. Таким образом, вирус герпеса не только способен внедряться в генотип хозяина, но и имеет возможность получать генетический материал для последующих рекомбинаций, мутационных процессов. Этим объясняются случаи резистентности герпесвирусных инфекций к специфическим противовирусным препаратам [2, 12, 16].

Вопрос повышения эффективности супрессивной терапии герпетической инфекции сегодня остается открытым. Научные разработки последних десятилетий, проводимые совместно с иммунологами, показали высокую эффективность иммуномодулирующей терапии при лечении тяжелых форм герпесвирусных инфекций [2, 4, 5, 7].

Наиболее изученными иммунокорректирующими средствами, представленными на рынке Украины, являются:

- пептиды натуральные (тактивин, тималин, миелопид);
- пептиды синтетические (тимоген, иммунофан);
- липополисахариды бактериальные (пирогенал, продигозан);
- протеогликаны бактериальные и их синтетические аналоги (мурамилдипептид, ликопид, рибомунил);
- цитокины (рекомбинантные интерлейкины, колоние-стимулирующие факторы, лейкинферон);
- интерфероны (человеческий лейкоцитарный интерферон, рекомбинантные интерфероны альфа и бета);
- индукторы интерферонов (циклоферон, оверин, амиксин, ридостин и др.) [2, 6, 9, 18].

Большой интерес представляет изучение эффективности индукторов эндогенного интерферона, сочетающих противовоспалительный, противоастенотический и иммунокорректирующий эффекты. Различные по своей природе индукторы включают *in vivo* продукцию собственных интерферонов («эндогенная интерферонизация») в различных, преимущественно лимфоидных, органах и тканях, поскольку именно в них осуществляются иммунорегуляторные процессы [2, 8, 17].

Среди индукторов интерферона по уровню безопасности, переносимости, широте терапевтических эффектов одно из лидирующих мест занимает Оверин (натрия оксидгидроакридинилацетат).

Известно, что препарат Оверин оказывает комплексное воздействие на иммунную систему и организм человека в целом:

Динамика иммунологических показателей до и после лечения герпесвирусной инфекции

Показатель	Контрольная группа	Основная группа до лечения	Группа сравнения до лечения	Основная группа после лечения	Группа сравнения после лечения
АСФ ( $10^9$ /л)	1,03±0,02	0,94±0,02	0,96±0,02	1,01±0,02	0,96±0,02
CD3+ (к/мл)	1378±112,3	1319±114,9	1302±132,4	1349±144,7	1311±132,1
CD4+(к/мл)	859±122,2	732±143,7	761±133,2	842±122,7	811±107,8
CD8+(к/мл)	523±112,4	543±137,7	558±123,8	520±154,9	547±145,7
IgG (г/л)	9,56±1,1	7,81±1,2	8,1±0,8	9,31,7±1,1	8,2±1,3
IgM (г/л)	1,87±0,6	1,34±0,4	1,31±0,3	1,36±0,9	1,34±0,3
ЛТИ (N6-7)	6,5±0,2	7,1±0,2	7,5±0,3	6,9±0,3	7,1±0,3
ИН (N1,5-4)	2,71±0,2	3,7±0,4	3,53±0,3	2,9±0,2	3,43±0,2
ЦИК(400НМ)	7,8±0,3	10,4,±03	9,7±0,2	9,1±0,2	9,8±0,3

Примечания: различия достоверны по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ); ЛТИ – лейкотоксический индекс; ИН – индекс напряженности; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Таблица 2

Сроки разрешения очагов герпетического поражения у пациентов 1-й и 2-й групп

Сроки эпителизации	5-й день	6-й день	7-й день	8-й день	9-11 дни
Основная группа, n=22	5 (22,7%)	10 (45,5%)	6 (27,3%)	1 (4,5%)	-
Группа сравнения, n=20	1 (5%)	3 (15%)	8 (40%)	6 (30%)	2 (10%)

- активирует выработку интерферона Т-хелперами;
- стимулирует активность естественных киллеров;
- повышает активность полиморфноядерных лейкоцитов;
- нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток;
- предупреждает постинфекционное ослабление клеточного синтеза РНК;
- снижает продукцию фактора некроза опухоли (опосредованный противовоспалительный эффект);
- способствует улучшению общего состояния больных с острыми и хроническими инфекционными процессами.

**Цель исследования:** анализ эффективности супрессивной терапии часто рецидивирующих форм герпетической инфекции, включающей препарат, содержащий валацикловир и индуктор эндогенного интерферона – Оверин.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в течение 6 мес находились 42 пациента с часто рецидивирующими формами герпетической инфекции. Больные были разделены на группы в зависимости от схем лечения. В 1-ю (основную) группу вошли 22 пациента, во 2-ю (группу сравнения) – 20. Группу контроля составили 30 здоровых человек.

Пациенты основной группы с часто рецидивирующими формами герпеса (более 6 рецидивов в год) получали супрессивную терапию с использованием валацикловира, дополнительно им назначали Оверин. При этом препарат, содержащий валацикловир, применяли в течение 60 дней по 500 мг, Оверин – по 250 мг через день внутримышечно, курс – 10 инъекций.

Пациенты группы сравнения получали стандартную супрессивную терапию на протяжении 60 дней, включающую препарат, содержащий валацикловир.

Основными критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись сроки эпителизации эрозий в очагах поражения, отсутствие рецидивов в период наблюдения, стабилизация иммунологических показателей (повышение адгезивной способности фагоцитов, снижение лейкотоксического индекса, индекса напряженности, уменьшение уров-

ня циркулирующих иммунных комплексов, стабилизация соотношения субпопуляции Т и В-лимфоцитов).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют об иммунной дисфункции у пациентов основной и сравнительной групп. До начала лечения в обеих группах отмечено снижение адгезивной способности фагоцитов, умеренное повышение индекса напряженности ( $3,7 \pm 0,4$  и  $3,43 \pm 0,3$  соответственно) и лейкотоксического индекса ( $7,1 \pm 0,2$  и  $7,5 \pm 0,3$ ). Выявлено увеличение циркулирующих иммунных комплексов до лечения у пациентов основной группы ( $10,4, \pm 03$ ) и умеренное повышение данного показателя у пациентов группы сравнения ( $9,7 \pm 0,2$ ). Наблюдалась сниженная адгезивная способность фагоцитов среди пациентов двух групп ( $0,96 \pm 0,02$  и  $0,97 \pm 0,02$  соответственно) по сравнению с пациентами контрольной группы (табл. 1).

Анализ показателей содержания в периферической крови CD3+ и CD8+ клеток свидетельствовал об отсутствии существенной корреляции во всех группах. Однако абсолютное содержание Т-хелперов (CD4+) до лечения было умеренно снижено, как в основной группе ( $732 \pm 143,7$ ), так и в группе сравнения ( $761 \pm 133,2$ ) по отношению к группе контроля ( $859 \pm 122,2$ ).

После лечения отмечено улучшение иммунных показателей крови у больных 1-й и 2-й групп наблюдения. Повышение адгезивной способности фагоцитов (АСФ) до  $1,01 \pm 0,02$  кл/мл максимально приблизилось к показателям нормы – контрольной группы. Абсолютное содержание Т-хелперов (CD4+(кл/мл)) у пациентов основной группы повысилось до  $842 \pm 122,7$  (контрольная группа –  $859 \pm 122,2$ ), отмечено снижение ЛТИ ( $6,9 \pm 0,3$ ). При этом у пациентов группы сравнения ЛТИ сохранялся высоким и после лечения  $7,1 \pm 0,3$ . Использование комплексной терапии у пациентов 1-й группы способствовало нормализации индекса напряженности ( $2,9 \pm 0,2$ ), в то время как у пациентов 2-й группы этот показатель после лечения изменился незначительно ( $3,43 \pm 0,2$ ).

Как видно из данных табл. 2, эпителизация эрозий у 95,5% пациентов основной группы завершилась к 6–7-му дню лечения;

среди пациентов группы сравнения за аналогичный период времени разрешение высыпаний наблюдалось лишь в 60% случаев.

Комплексная супрессивная терапия оказала положительный противорецидивный эффект. Из общего числа пациентов основной группы рецидивы герпетической инфекции в течение 3 мес были отмечены только у 4,5% больных, в группе сравнения – у 21,6% больных.

Все пациенты хорошо переносили комплексную супрессивную терапию в сочетании с Оверин. Единичные побочные эффекты в виде гиперемии в зоне введения инъекции не требовали отмены препарата и самостоятельно разрешались в течение нескольких дней.

### Комплексна супресивна терапія герпетичної інфекції

**М.Е. Запольский, О.Г. Михайлец, О.Л. Гоцуляк, Д.М. Запольська**

**Мета дослідження:** аналіз ефективності супресивної терапії часто рецидивуючих форм герпетичної інфекції, що включає валацикловірвмісний препарат та індуктор ендogenous інтерферону – Оверін.

**Матеріали та методи.** Під наглядом протягом 6 міс перебували 42 пацієнта з часто рецидивуючими формами герпетичної інфекції. Хворі були розподілені на групи залежно від схем лікування. До основної групи увійшли 22 пацієнта, у групу порівняння – 20. Групу контролю склали 30 здорових осіб. Пацієнти основної групи з часто рецидивуючими формами герпесу (більше 6 рецидивів на рік) отримували супресивну терапію з використанням валацикловіру, додатково їм призначали Оверін. Пацієнти групи порівняння отримували стандартну супресивну терапію протягом 60 днів, яка включає препарат, що містить валацикловір.

**Результати.** Були вивчені причини виникнення та методики лікування хронічних часто рецидивуючих форм герпесвірусної інфекції. Розроблений етіопатогенетично обґрунтований метод лікування захворювань, спричинених вірусом простого герпесу.

**Заключення.** Використання Оверіну у комплексній терапії часто рецидивуючих форм герпетичної інфекції етіопатогенетично обґрунтовано. Препарат ефективно покращує імунні показники крові і загальний стан пацієнтів.

**Ключові слова:** герпетична інфекція, Оверін, імунна дисфункція.

### ВЫВОДЫ

1. Использование Оверина в комплексной терапии часто рецидивирующих форм герпетической инфекции этиопатогенетически обоснованно, препарат эффективно улучшает иммунные показатели крови и общее состояние пациентов.

2. Применение Оверина при проведении комплексной супрессивной терапии герпетической инфекции способствует ускорению процессов эпителизации герпетических эрозий, снижению частоты рецидивов заболевания.

3. Оверин хорошо переносится пациентами, не оказывает клинически значимых побочных эффектов.

### Complex suppressive therapy of herpetic infection

**M.E. Zapolskiy, O.G. Mikhailets, O.L. Gotsulyak, D.M. Zapolskaya**

**The objective** was to analyze the effectiveness of suppressive therapy of frequently recurring forms of herpetic infection, including a preparation containing valaciclovir and inducer of endogenous interferon – Overin.

**Materials and methods.** Under observation for 6 months were 42 patients with frequently recurring forms of herpetic infection. The patients were divided into groups depending on the treatment regimens. The main group included 22 patients, the comparison group - 20. The control group consisted of 30 healthy people. Patients of the main group with frequently recurring forms of herpes (more than 6 relapses per year) received suppressive therapy with valacyclovir, additionally they were prescribed Overin. Patients in the comparison group received standard suppressive therapy for 60 days, including a preparation containing valacyclovir.

**Results.** The reasons of occurrence and a technique of treatment of chronic frequently recurring forms of herpesvirus infection were studied. An etiopathogenetically substantiated method for treating diseases caused by the herpes simplex virus has been developed.

**The conclusion.** The use of Overin in the complex therapy of the recurring forms of herpetic infection is etiopathogenetically justified. The drug effectively improves the immune parameters of the blood and the general condition of the patients.

**Key words:** herpetic infection, Overin, immune dysfunction.

### Сведения об авторах

**Запольский Максим Эдуардович** – Одесский областной кожно-венерологический диспансер, Кафедра дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета, 65006, г. Одесса, ул. Академика Воробьева, 5; тел.: (067) 485-22-55, факс (048) 237-07-23. E-mail: maksimz@3g.ua

**Михайлец Олеся Григорьевна** – Клиника Ренессанс-Медикал, 65000, г. Одесса, пер. Пироговский, 7/9

**Запольская Диана Максимовна** – Одесский национальный медицинский университет, клиника Ренессанс-Медикал, 65000, г. Одесса, пер. Пироговский, 7/9

**Гоцуляк Олег Леонидович** – Кафедра дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – 4-е изд., доп. – К., 2010 – 552 с.
- Запольский М.Э. Герпесвирусные заболевания (альфа-, бета-, гамма-подгруппы): научное издание/ М.Э. Запольский. – Одесса; Фотосинтетика, 2010. – 285 с.
- Иванова М.Ф. Постгерпетическая опоясывающая невралгия и ее лечение амантадином (ПК-МЕРЦ) (Научный обзор) / М.Ф. Иванова, И.С. Евтушенко, О.А. Макачук // Міжнародний неврологічний журнал. – 2012. – № 8 (54). – С. 77–84.
- Исаков В.А. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей / В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, М.Г. Романцов: – СПб., 2006. –96 с.
- Исаков В.А. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции)/ В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – № 23 (1). – С. 7–13.
- Менделевич Е.Г. Постгерпетическая невралгия: лечебно-профилактические аспекты и терапия прегабалином / Е.Г. Менделевич, С.В. Менделевич // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 57–61.
- Осипова Л.С. Особенности течения постгерпетических осложнений и их лечение на современном этапе / Л.С. Осипова, М.Т. Матоха [и др.] // Новости медицины и фармации. – К., 2007. – № 15 (221). – С. 13–14.
- Самгин М.А. Простой герпес, дерматологические аспекты / М.А. Самгин, А.А. Халдин. – М.: Медпресс-информ, 2002. – С. 91–92.
- Современные подходы к терапии постгерпетической невралгии тройничного нерва / О.А. Степанченко, М.Н. Шаров, М.Ю. Максимова [и др.] // Consilium medicum. – 2013. – Том 15, № 2. – С. 106–108.
- Coulson S. Prognostic factors in herpes zoster oticus (ramsay hunt syndrome) / S. Coulson, G.R. Croxson, R. Adams, V. Oey // Otol. Neurotol. – 2011. – Vol. 32 (6). – P. 1025–1030.
- Harden R.N. Evidence-based guidance for the management of posther-

petic neuralgia in primary care / R.N. Harden, A.D. Kaye, T. Kintanar, C.E. Argoff // Postgrad. Med. – 2013. – Vol. 125(4). – P. 191–202.

12. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective / R.W. Johnson, M.-J. Alvarez-Pasquin, M. Bijl [et al.] // Ther. Adv. Vaccines. – 2015. – Vol. 3 (4). – P. 109–120.

13. Incidence of postherpetic neuralgia

*Статья поступила в редакцию 23.06.17*

after combination treatment with gabapentin and valacyclovir in patients with acute herpes zoster: open-label study / W. Lapolla, C. Digiorgio, K. Haitz [et al.] // Arch. Dermatol. – 2011. – Vol. 147 (8). – P. 901–907.

14. James S.H. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: Neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection /

S.H. James, D.W. Kimberlin, R.J. Whitley // Antiviral Research. – 2009. – Vol. 83, № 3. – P. 207–213.

15. Massengill J.S. Practical considerations in the pharmacological treatment of postherpetic neuralgia for the primary care provider / J.S. Massengill, J.L. Kittredge // J. Pain Res. – 2014. – Vol. 7. – P. 125–132.

16. Porta C. Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer / C. Porta, E. Riboldi,

A. Sica // Cancer Letters. – 2011. – Vol. 305, № 2. – P. 250–262.

17. Ramsay Hunt syndrome: our experience / R.L. Воено, M.L. Navarrete, A.M. Гарсна-Арумн [et al.] // Acta Otorrinolaringol. Esp. – 2010. – Vol. 61 (6). – P. 418–21.

18. Saarto T. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review / T. Saarto, P.J. Wiffen // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2010. – Vol. 81 (12). – P. 1372–1373.