

А.М.Седов¹, А.Н.Наровлянский¹, А.В.Пронин¹, А.В.Санин¹, И.К.Зубашев¹, А.В.Измestьева¹,
А.М.Иванова¹, Т.М.Парфенова¹, А.Е.Шульженко², И.Н.Зуйкова², Р.В.Шубелко², А.А.Халдин³,
Д.Р.Исаева³, Е.П.Селькова⁴, Е.А.Григорьева¹

МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА ФОРТЕПРЕН® ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕНИТАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, Москва; ²Государственный научный центр Институт иммунологии, Москва; ³Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; ⁴Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского

Цель. Изучение механизма противовирусного действия и оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости терапии препаратом Фортепрен® у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации. **Материалы и методы.** Клинические исследования проводил лекарственный препарат Фортепрен® (натрия полипренилфосфат) раствор для инъекций, 4 мг/мл, который вводили пациентам, прошедшим базовый курс препарата Ацикловир-Акри® для снятия острой фазы заболевания. Исследование проводили на 80 пациентах мужского и женского пола, отобранных в процессе скрининга с подтвержденным диагнозом хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция генитальной локализации (ХРГВИ). Было сформировано 2 группы. Пациентам 1 группы (экспериментальной) Фортепрен® в дозе 2 мл (8 мг) вводили внутримышечно на стадии ремиссии трехкратно с интервалом в 21 день на 3±2, 24±2 и 45±2 сутки после окончания 10-дневного базового курса лечения острой фазы заболевания с применением препарата ацикловир таблетки по 400 мг — 13±2, 34±2 и 55±2 день от начала исследования. Пациентам 2 группы (контрольной) раствор плацебо в объеме 2 мл вводили внутримышечно на стадии ремиссии трехкратно на 3±2, 24±2 и 45±2 сутки после окончания базового курса лечения острой фазы заболевания с применением препарата ацикловир таблетки по 400 мг — 13±2, 34±2 и 55±2 день от начала исследования. Для оценки эффективности применения препарата Фортепрен® использовали такие критерии как: увеличение продолжительности межрецидивного периода, уменьшение частоты рецидивов за весь период наблюдения; снижение выраженности рецидивов, оцененное в баллах, изменение иммунологических показателей по динамике изменения продукции основных цитокинов. **Результаты.** В 1 группе пациентов межрецидивный период за весь период проведения исследования статистически значимо увеличился с 29,36±2,16 до 42,98±3,29 суток. В то время как во 2 группе изменения этого показателя не отмечено. Соответственно у пациентов 1 группы отмечено статистически достоверное сокращение частоты рецидивов ХРГВИ с 3,03±0,02 до начала лечения до 1,94±0,19 во время лечения при отсутствии снижения частоты рецидивов в контроле. Оценка в баллах выраженности рецидивов ХРГВИ у пациентов группы 1 указывает на эффективность данной схемы лечения. Сумма баллов средних значений балла выраженности признаков ХРГВИ статистически достоверно снизилась в 1 группе с 7,36±0,35 баллов на 1 визите до начала лечения до 4,75±0,35 баллов во время лечения. Во 2 группе изменений не отмечено. Уровень лейкоцитарного вирус-индуцированного интерферона (ЛВИ—ИФН) у пациентов экспериментальной группы повысился к завершению клинического исследования с 36 до 64% по сравнению с контрольной группой, в которой не наблюдалось прироста титров ЛВИ-ИФН. Оценка продукции ИФН α , ИФН γ , ИЛ-10, ИЛ-12p40, ИЛ-12p70, ИЛ-15, ИЛ-2, ИЛ-4, МИФ-1 α , ФНО α показала увеличение их количества к завершению исследования у пациентов, получавших препарат Фортепрен®, по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** Показана эффективность применения препарата Фортепрен® в дозе 2 мл (8 мг) при внутримышечном введении пациентам с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации на стадии ремиссии трехкратно с интервалом в 21 день на 3±2, 24±2 и 45±2 сутки после окончания 10-дневного базового курса лечения острой фазы заболевания с применением препарата ацикловир.

Журн. микробиол., 2018, № 5, С. 81—87

Ключевые слова: генитальный герпес, клинические исследования, Фортепрен®, эффективность, механизм действия, безопасность и переносимость

A.M.Sedov¹, A.N.Narovlyansky¹, A.V.Pronin¹, A.V.Sanin¹, I.K.Zubashev¹, A.V.Izmestieva¹,
A.M.Ivanova¹, T.M.Parfenova¹, A.E.Shulzhenko², I.N.Zuikova², R.V.Shubelko², A.A.Khaldin³,
D.R.Isaeva³, E.P.Selkova⁴, E.A.Grigorieva¹

MECHANISM OF ANTIVIRAL ACTION AND EVALUATION OF THE EFFICACY OF THE NEW PREPARATION FORTEPREN® IN THE COMPLEX THERAPY OF CHRONIC RECURRENT HERPESVIRUS INFECTION OF GENITAL LOCALIZATION

¹Gamaleya National Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow; ²State Scientific Centre Institute of Immunology, Moscow; ³Moscow Scientific and Practical Centre of Dermatovenerology and Cosmetology; ⁴Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia

Aim. The study of the mechanism of antiviral action and evaluation of the clinical efficacy, safety and tolerability of therapy with Fortepren® in patients with chronic recurrent herpesvirus infection of genital localization (CRHVI). *Materials and methods.* Clinical studies were carried out of a drug Fortepren® (0.4% sodium polyprenyl phosphate solution), which was administered to patients who underwent a basic therapeutic course of the drug Acyclovir-Acry® to relieve the acute phase of the disease. The study was performed on 80 male and female patients selected during the screening with a confirmed diagnosis of CRHVI. Two groups were formed. Patients of group 1 (experimental) were intramuscularly injected with Fortepren® at a dose of 2 ml (8 mg) three times at intervals of 21 days by 3 ± 2 , 24 ± 2 and 45 ± 2 days following the 10-day basic course of treatment of the acute phase of diseases with the use of the acyclovir tablets of 400 mg — 13 ± 2 , 34 ± 2 and 55 ± 2 days from the beginning of the study. Patients of the 2nd group (control) were intramuscularly injected with placebo solution at a volume of 2 ml instead of Fortepren®. To evaluate Fortepren® efficacy, the following criteria were used: increase in the duration of the inter-recessive period, a decrease in the frequency of relapses over the entire observation period; decrease in the severity of relapses, estimated in points, changes in immunological parameters according to the dynamics of changes in the production of the main cytokines. *Results.* In patients treated with Fortepren®, the inter-recurrence period for the entire study period increased statistically from 29.36 ± 2.16 to 42.98 ± 3.29 days, while in the control group this indicator have not changed. Accordingly, in patients treated with Fortepren®, a statistically significant reduction in the incidence of recurrence of CRHVI from 3.03 ± 0.02 before treatment to 1.94 ± 0.19 was observed during treatment in the absence of a decrease in the frequency of relapses in the control. Evaluation of the severity of CRHVI relapses in patients treated with Fortepren® indicates the efficacy of this protocol. The sum of the scores of the mean values of CRHVI symptoms signs was statistically significantly decreased in the group 1 from 7.36 ± 0.35 points at the 1 st visit before the start of treatment to 4.75 ± 0.35 points during the treatment. No changes were seen in the control group. The level of leukocyte virus-induced interferon (LVI-IFN) in the patients of the group 1 increased from 36% to 64% in the end of the clinical trial compared to the control group, in which the increase in LVI-IFN titers was not observed. To further justify the possibility of increasing the immune response of cells, establishing possible mechanisms that determine the efficacy of treatment for CRHVI with Fortepren®, evaluation of the production of IFN α , IFN γ , IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15, IL-2, IL-4, MIF-1 α , TNF α was made. In the of the study levels of all these cytokines was increased in patients treated with Fortepren® compared with the control group. *Conclusion.* The efficacy of using Fortepren® in a dose of 2 ml (8 mg) with intramuscular administration to patients with chronic recurrent herpesviral infection of genital localization at the stage of remission three times with an interval of 21 days by 3 ± 2 , 24 ± 2 and 45 ± 2 days after the end of 10 day basic course of treatment of the acute phase of the disease with the use of the drug acyclovir.

Zh.Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 5, P. 81—87

Key words: genital herpes, clinical studies, Fortepren®, efficacy, mechanism of action, safety and tolerability

ВВЕДЕНИЕ

Генитальный герпес относится к числу повсеместно распространенных, социально значимых вирусных заболеваний, характерными особенностями которых

является пожизненная персистенция вируса в организме [5]. Этиологическим фактором генитального герпеса в большинстве случаев является вирус простого герпеса *Herpes simplex virus* (ВПГ) 2 типа, хотя в последние годы наблюдается повышение частоты генитального герпеса, вызываемого ВПГ 1 типа [3].

По данным ВОЗ за январь 2017 г. во всем мире инфицированы ВПГ-2 около 417 миллионов человек в возрасте от 15 до 49 лет, а ежегодно им заболевают 19,2 миллиона человек [2].

В настоящее время лекарственная терапия и профилактика герпесвирусной инфекции основана на применении химиотерапевтических средств (ацикловир, валацикловир, фамцикловир), иммунотерапии с использованием иммуномодуляторов (имунофан, галавит, иммуномакс, миелопид, ликопад, нуклеинат натрия и др.) и комбинированном использовании этих групп препаратов. Однако применение химиопрепаратов, влияющих на процессы репликации вирусной ДНК, для купирования и предупреждения рецидивов, не обеспечивает полной элиминации вируса из организма и иногда после отмены препаратов возможно продолжение рецидивов заболевания с прежней частотой [6].

Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с противовирусными средствами с целью купирования вторичных иммунодефицитов, которые проявляются частыми, рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными процессами разной локализации. Именно к таким процессам и относится хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция (ХРГВИ), в частности ее генитальная форма [8].

Препарат Фортепрен[®], который представляет собой сумму фосфорилированных полипренолов хвой пихты, обладает выраженным противовирусным и иммуномодулирующим действием, усиливая естественную резистентность организма [1].

Сочетание этих двух свойств препарата Фортепрен[®] позволило предположить его эффективность в отношении инфекции, вызываемой вирусом простого герпеса.

В соответствии с решением Минздрава РФ №150 от 5 марта 2013 г. было проведено клиническое исследование II-III фазы «Многоцентровое плацебо-контролируемое простое слепое исследование по подбору режима дозирования и продолжительности курса лечения, оценке безопасности, переносимости и клинической эффективности препарата «Фортепрен[®]», раствор для инъекций 4 мг/мл при лечении пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации».

На I этапе этого исследования в ГНЦ Институт иммунологии на 40 пациентах с ХРГВИ была показана клиническая эффективность Фортепрена[®], произведен подбор оптимального режима дозирования и кратности введения препарата, оценена его безопасность и переносимость пациентами [4].

В итоге была выбрана оптимальная схема применения, которая и легла в основу проведения 2 этапа клинических исследований в трех исследовательских центрах: ГНЦ Институт иммунологии, Московский Центр дерматовенерологии и косметологии и МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского на 80 пациентах с ХРГВИ.

Целью настоящего исследования было изучение механизма противовирусного действия и оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости терапии препаратом Фортепрен[®] у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препарат Фортепрен[®] (натрия полипренилфосфат) раствор для инъекций, 4 мг/мл. Производитель — филиал «Медгамал» ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи.

Для сравнения в контрольной группе использовали препарат плацебо — физиологический раствор (раствор натрия хлорида изотонический 0,9% для инъекций).

В качестве базового препарата для снятия острой фазы заболевания применяли противовирусный препарат Ацикловир-Акри[®] производства ОАО «Акрихин».

В исследование были включены 80 пациентов мужского и женского пола с подтвержденным диагнозом ХРГВИ и отобранных в процессе скрининга. Верификацию

диагноза осуществляли на основании обнаружения ДНК-вирусов простого герпеса 1 и/или 2 типа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пациенты соответствовали следующим критериям включения: возраст 18-55 лет; клинически и лабораторно подтвержденный диагноз ХРГВИ в периоде обострения, не более чем 48 часов от момента высыпаний; частота рецидивов герпеса не менее 10-12 раз в год; продолжительность заболевания не менее 1 года.

На протяжении 3 месяцев пациенты, принимающие участие в данном клиническом исследовании и из которых методом рандомизации было сформировано две группы (экспериментальная и контрольная), сделали по 9 визитов в медицинские центры, где прошли необходимые процедуры.

Всем пациентам, участвующим в исследовании на 1 визите в клинический центр для снятия острой фазы заболевания назначали базовую 10-дневную терапию противовирусным препаратом ацикловир по 1 таблетке 400 мг три раза в день.

На 2 визите проводилась рандомизация и формирование двух групп исследования.

Пациентам 1 группы (экспериментальной) Фортепрен® в дозе 2 мл (8 мг) вводили внутримышечно на стадии ремиссии трехкратно с интервалом в 21 день на 3 ± 2 , 24 ± 2 и 45 ± 2 сутки после окончания базового курса лечения острой фазы заболевания с применением препарата ацикловир — 13 ± 2 , 34 ± 2 и 55 ± 2 день от начала исследования.

Пациентам 2 группы (контрольной) раствор плацебо в объеме 2 мл вводили внутримышечно на стадии ремиссии трехкратно на 3 ± 2 , 24 ± 2 и 45 ± 2 сутки после окончания базового курса лечения острой фазы заболевания с применением препарата ацикловир — 13 ± 2 , 34 ± 2 и 55 ± 2 день от начала исследования.

Для оценки эффективности применения препарата Фортепрен® использовали такие критерии как: увеличение продолжительности межрецидивного периода (удлинение срока ремиссии) до и после лечения; уменьшение частоты рецидивов за весь период наблюдения; снижение выраженности рецидивов, оцененное в баллах от 0 при отсутствии признака рецидива до 3 при максимальной выраженности признака рецидива (местные признаки рецидива — зуд, жжение, болезненность, покалывание, гиперемия, отек, регионарный лимфаденит; общие признаки рецидива — слабость, головная боль, озноб, невралгия, миалгия, температура тела; количество очагов поражения; площадь поражения; число элементов поражения кожи или слизистой — везикулы, эрозии, корочки).

Изменение иммунологических показателей производили на основе изучения интерферонового статуса и динамики изменения продукции основных цитокинов.

Интерферон-продуцирующую способность лейкоцитов определяли в биологическом тесте по способности лейкоцитов крови продуцировать интерфероны под действием вируса болезни Ньюкасла (лейкоцитарный вирус-индуцированный интерферон ЛВИ-ИФН).

Для изучения динамики изменения продукции основных цитокинов, участвующих в иммунном ответе на вирус простого герпеса, на этапе скрининга (визит 1), а также в конце исследования (через 90 суток после скрининга, визит 9) у пациентов 1 и 2 групп брали кровь, получали мононуклеарные клетки, которые стимулировали вирусом болезни Ньюкасла (ВБН) или фитогемагглютинином (ФГА). Супернатанты стимулированных клеток исследовали на содержание основных цитокинов, участвующих в иммунном ответе на вирус простого герпеса, с помощью мультиплексного анализа MILLIPLEX® map Kit: Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel [9].

Оценка безопасности и переносимости препарата Фортепрен® производилась на протяжении всего периода его использования и последующего наблюдения (частота нежелательных явлений; частота изменений клинического состояния, частота клинически значимых изменений результатов лабораторных и инструментальных методов обследования).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое исследование показало эффективность применения препарата «Фортепрен®» в дозе 2,0 мл (8 мг) трехкратно с интервалом в 21 день при лечении пациентов с ХРГВИ по показателю «продолжительность межрецидивного периода (удлине-

ние срока ремиссии) до и после лечения». В 1 группе пациентов, получавших препарат «Фортепрен®», межрецидивный период за период проведения исследования статистически значимо ($p=0,0002$) увеличился с $29,36\pm 2,16$ (за 3 месяца до начала исследования) до $42,98\pm 3,29$ суток (в период исследования). В то время как во 2 группе (плацебо) межрецидивный период изменился статистически незначимо ($p=0,37$) с $28,51\pm 1,98$ (за 3 месяца до начала исследования) до $32,83\pm 19,12$ (в период исследования).

Также во время лечения выявлено статистически достоверное сокращение частоты рецидивов заболевания. Если до начала лечения среднее количество рецидивов составляло $3,03\pm 0,02$; $p<0,05$, то во время лечения оно снизилось до $1,94\pm 0,19$. Напротив, у 2 группы пациентов снижения частоты рецидивов не отмечено — $3,13\pm 0,05$ за 3 месяца до начала лечения и $2,75\pm 0,34$ за время исследования ($p=0,27$).

Следующим критерием оценки эффективности применения препарата Фортепрен® являлось снижение выраженности рецидивов (табл.1).

Проведенная оценка в баллах выраженности рецидивов ХРГВИ у пациентов группы 1 свидетельствует об эффективности схемы лечения.

Сумма баллов средних значений балла выраженности признаков ХРГВИ статистически достоверно снизилась в 1 группе с $7,36\pm 0,35$ баллов на 1 визите (скрининге) до начала лечения до $4,75\pm 0,35$ баллов во время лечения ($p=0,0002$) (табл. 1).

В группе 2 пациентов, получавших плацебо по той же схеме, разница средних значений балла выраженности признаков рецидива на 1 визите и во время лечения была статистически недостоверна — $6,91\pm 0,44$ на 1 визите и $5,95\pm 0,42$ во время лечения при $p=0,24$ (табл. 1).

Анализ уровня лейкоцитарного вирус-индуцированного интерферона (ЛВИ—ИФН) показал, что после проведенного курса лечения происходит более выраженное повышение интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов к завершению клинического исследования с 36 до 64% по сравнению с контрольной группой, в которой не наблюдалось прироста титров ЛВИ-ИФН ($p<0,05$).

Для дополнительного обоснования возможности повышения иммунного ответа клеток, установления возможных механизмов, определяющих эффективность лечения хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции с использованием препарата Фортепрен®, была проведена оценка продукции основных цитокинов (ИФН α , ИФН γ , ИЛ-10, ИЛ-12p40, ИЛ-12p70, ИЛ-15, ИЛ-2, ИЛ-4, МИФ-1 α , ФНО α) лейкоцитами, выделенными из крови пациентов экспериментальной и контрольной групп (табл. 2).

Установлено, что в ответ на ВБН лейкоциты пациентов 1 группы значимо сильнее продуцировали интерфероны ИФН α и ИФН γ по сравнению с клетками пациентов 2 группы. Такая же закономерность выявлена и при исследовании продукции интерлейкина ИЛ-12p40.

Напротив, продукция лейкоцитами интерлейкина ИЛ-17A, основного цитокина Th17-клеток, участвующих в развитии аутоиммунных и аллергических реакций, а также в защите от внеклеточных патогенов, резко усиливается к 9 визиту у пациентов контроль-

Таблица 1. Средние значения балла выраженности рецидивов в экспериментальной и контрольной группах

Выраженность рецидивов	Экспериментальная группа			Контрольная группа		
	Скрининг (1 визит)	Во время лечения	p	Скрининг (1 визит)	Во время лечения	p
Местные признаки	1,63±0,09 *	1,03±0,09 *	0,0001	1,28±0,11	1,23±0,11	0,79
Общие признаки	0,62±0,10 *	0,42±0,09 *	0,049	0,50±0,18	0,53±0,14	0,86
Температура	0,23±0,06	0,17±0,07	0,48	0,13±0,09	0,19±0,11	0,65
Количество очагов	1,21±0,07 *	0,84±0,10 *	0,002	1,25±0,14	1,00±0,12	0,06
Площадь поражения	1,13±0,15 *	0,59±0,11 *	0,003	1,06±0,21	0,75±0,16	0,24
Число элементов	2,53±0,14 *	1,71±0,19 *	0,001	2,69±0,15	2,25±0,27	0,14
Сумма	7,36±0,35 *	4,75±0,35 *	0,0002	6,91±0,42	5,95±0,42	0,24

Примечание. * Статистически достоверные отличия.

Таблица 2. Продукция цитокинов лейкоцитами больных экспериментальной и контрольной групп (M±m)

Показатель	Визит 1		Визит 9	
	Контроль	Эксперимент	Контроль	Эксперимент
ИФН α , ВБН	211,28±74,89	241,0±70,88	139,25±47,08	592,79±57,9
ИФН γ , ВБН	12,72±7,97	11,56±3,76	20,12±12,65	40,04±12,82
ИЛ-12p40, ВБН	4,42±1,1	4,34±1,13	5,7±2,0	9,66±2,21
ИЛ-12p40	4,25±0,11	3,15±0,8	14,35±8,12	25,58±4,9
ИЛ-17a	0,1±0,16	0,37±0,09	6,46±4,9	0,77±0,16
ИЛ-1 β ВБН	1,14±0,7	0,95±0,7	40,95±28,96	181,49±18,02
ИЛ-1 β ФГА	17,36±0,92	9,56±2,93	53,04±35,06	203,14±55,02
ИЛ-1 β	2,67±1,88	1,16±1,06	71,5±50,56	223,38±40,0
ИЛ-6, ВБН	27,07±2,58	15,94±4,52	291,16±129,07	835,67±149,06
ИЛ-6, РНА	487,07±103,66	297,28±108,04	466,97±204,92	1837,7±112,9
ИЛ-6	13,29±8,95	7,47±5,17	184,7±82,51	1045,64±250,74
МИФ-1 α , ВБН	268,86±31,73	209,58±51,98	1143,29±498,02	2503,95±149,06
ФНО α , ВБН	22,84±5,71	16,89±5,52	229,88±99,97	444,42±71,19
ФНО α	6,19±2,61	3,38±0,68	97,05±68,02	223,85±77,02

ной группы, тогда как после лечения Фортепреном® ИЛ-17A практически не обнаруживается в супернатантах лейкоцитов крови.

ИЛ-1, ИЛ-6, МИФ-1 α и ФНО α также усиленно продуцировались лейкоцитами пациентов 1 группы, полученными во время завершающего визита 9, по сравнению с группой 2. Этот эффект регистрировался как с неактивированными лейкоцитами, так и с лейкоцитами, активированными ВБН или ФГА (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α) [9].

Препарат Фортепрен® в дозе 2,0 мл (8 мг), вводи-

мый внутримышечно, трехкратно с интервалом в 21 день, показал хороший профиль безопасности и удовлетворительный уровень переносимости.

Эффективность применения препарата Фортепрен® при лечении пациентов с ХРГВИ считали установленной в случае снижения частоты рецидивов, соответственно увеличения продолжительности межрецидивного периода, снижения выраженности рецидивов, изменения иммунологических показателей на основе оценки цитокинового статуса пациентов.

Сравнивая данные, полученные на 1 этапе клинических исследований препарата Фортепрен® с результатами 2 этапа исследования по показателю частота рецидивов (обострений) за 3 месяца наблюдения обнаруживается та же закономерность, а именно заметное ее снижение: на 1 этапе с 3,52±0,09 до 2,89±0,08 после лечения (p<0,001), на 2 этапе с 3,03±0,02 до 1,94±0,19 после лечения (p<0,05).

Напрямую связанным с показателем частота рецидивов (обострений) является показатель продолжительность межрецидивного периода (срока ремиссии) у пациентов, получивших лечение исследуемым препаратом Фортепрен®, который в данном исследовании значительно увеличился с 29,36±2,16 суток (до начала лечения) до 42,98±3,29 суток после его окончания (p=0,0002).

Суммарное значение баллов выраженности рецидивов по местным, общим признакам рецидива, температуре тела, количеству очагов поражения, площади очагов поражения, числу везикулезно-эрозивных элементов в очаге поражения в 1 группе снизилось с 7,36±0,35 баллов на 1-м визите (скрининге) до начала лечения до 4,75±0,35 баллов во время лечения (p=0,0002).

Анализ приведенных выше критериев оценки состояния принимавших участие в исследовании позволяет сделать заключение о том, что препарат Фортепрен® эффективен при лечении пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации.

Известно, что главной мишенью применения иммуномодулирующих препаратов, к числу которых относится и Фортепрен®, служат вторичные иммунодефициты, которые проявляются частыми, рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными процессами разной локализации [7]. Именно к таким процессам, требующим иммунокоррекции, и относится ХРГВИ. Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с противовирусными средствами [8].

В данном исследовании было установлено, что применение препарата Фортепрен® способствовало восстановлению параметров противовирусного иммунитета, определяемому по ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов перифе-

рической крови (ЛВИ-ИФН) у 64% пациентов, получивших лечение по сравнению с контрольной группой (плацебо) в течение 3 месяцев наблюдения.

Кроме того, показано, что препарат Фортепрен® стимулирует продукцию таких основных цитокинов, как ИФН α , ИФН γ , ИЛ-10, ИЛ-12p40, ИЛ-12p70, ИЛ-15, ИЛ-2, ИЛ-4, МИФ-1 α , ФНО α , лейкоцитами, выделенными из крови пациентов 1 экспериментальной и 2 контрольной групп, из чего можно предположить, что в основе лечебного эффекта препарата Фортепрен®, в первую очередь, лежит восстановление цитокинового статуса пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации.

Работа выполнена при поддержке Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по государственному контракту № 124111.1008799.13.120 и финансовой поддержке ООО «ГамаВетФарм».

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Н., Ожерелков С.В., Козлов В.В. Противовирусная и иммуномодулирующая активность полипренилфосфатов при вирусных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия. 2008, 53 (3-4): 3-8.
2. ВОЗ. Вирус простого герпеса. Информационный бюллетень. Январь 2017 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/>.
3. Кузнецова И.В., Хлыстова Е.А. Генитальный герпес: современные подходы к решению проблемы (обзор литературы). Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. Спецвыпуск. 2016, 1: 30.
4. Наровлянский А.Н., Седов А.М., Пронин А.В. Лечение больных с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации: клиническое исследование препарата Фортепрен®. Журн. микробиол. 2015, 4: 112-118.
5. Семенова Т.Б. Принципы лечения простого герпеса. РМЖ, 2002 (20): 924-930.
6. Халдин А.А., Игнатъев Д.В. Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса: возможности и перспективы. Эффективная фармакотерапия. Дерматология и венерология. 2011, 2: 14-18.
7. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека. Перспективы диагностики и противовирусной терапии. СПб, Цитокины и воспаление. 2005, 4 (3): 76-81.
8. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Подходы к иммунотерапии рецидивирующего простого герпеса. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010, 3: 10-15.
9. Pronin A.V., Narovlyansky A.N., Shulzhenko A.E., Sanin A.V., Sedov A.M. New polyprenyl phosphate based preparation Fortepren® as promising cytokine regulation antiviral remedy. Cytokine and Growth Factor Reviews. 2016, 30: 119-126.

Поступила 04.04.18

Контактная информация: Седов Александр Михайлович, к.б.н., 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, р.т. (499)190-58-51

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

Е.М.Бурмистров¹, Т.Н.Рыбалкина¹, Н.В.Каражас¹, Р.Е.Бошьян^{1,3}, П.А.Веселовский¹, М.Ю.Лысенкова¹, Е.Р.Мескина², Т.В.Сташко²

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, ²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, ³Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Цель. Оценить возможную роль герпесвирусов в патогенезе различных инфекционных заболеваний детей первого полугодия жизни, в том числе острых гастроэнтеритов, и опре-