

8. Пак С.Г., Беляя О.Ф., Малов В.А., Волчкова Е.В., Еровиченков А.А. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии. Журн. инфектологии. 2009, 1 (1): 9-17.
9. Belaya Yu.A., Belaya O.F. Detection rate of *H. pylori* O- and VacA-antigens in children and adults with gastro-intestinal diseases in comparison with the solar activity. Cosmos & Biosphere, 2013, p. 182-183.
10. Salama N.R., Hartung M.L., Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. Nat. Rev. Microbiol. 2013, 11 (6): 385-399.

Контактная информация: Беляя Ю.А.,
123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, р.т. (499)190-44-70

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

*А.Н. Наровлянский¹, А.М. Седов¹, А.В. Пронин¹,
А.Е. Шульженко², А.В. Санин¹, И.Н. Зуйкова², Р.В. Шубелко²,
А.Ю. Савченко³, Т.М. Парфенова¹, А.В. Измestьева¹, Ан.В. Измestьева¹,
Е.А. Григорьева¹, О.В. Супрун¹, И.К. Зубашев¹, В.С. Козлов¹*

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ГЕНИТАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ФОРТЕПРЕН®

¹Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, ²ГНЦ Институт иммунологии, ³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва

Цель. Подбор оптимального режима дозирования, продолжительности курса лечения (кратности введения), оценка безопасности, переносимости и клинической эффективности медицинского препарата Фортепре[®] у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации. *Материалы и методы.* Клинические исследования проводил лекарственный препарат противовирусного и иммуномодулирующего действия Фортепре[®] (натрия полипренилфосфат) раствор для инъекций 4 мг/мл в сочетании с базовым курсом ациклического нуклеозида ацикловира, таблетки по 400 мг. В исследовании приняли участие 40 пациентов мужского и женского пола. После 10-дневного курса ацикловира (400 мг х 3 раза в день) для снятия острой фазы были сформированы 4 группы по 10 человек: 1 — Фортепре[®] в/м 5 мл (20 мг) однократно на 13±2 день от начала исследования после окончания лечения острой фазы заболевания; 2 — Фортепре[®] в/м 5 мл (20 мг) трехкратно с интервалом в 21 день; 3 — Фортепре[®] 2 мл (8 мг) в/м трехкратно с интервалом в 21 день; 4 (контрольная) — плацебо 5 мл в/м на стадии ремиссии трехкратно с интервалом в 21 день. При оценке эффективности учитывали увеличение продолжительности межрецидивного периода, снижение выраженности рецидивов, состояние элементов поражения кожи или слизистой, улучшение иммунологических показателей. *Результаты.* Показаны значимые отличия частоты рецидивов генитального герпеса за 3 месяца наблюдения в экспериментальных и контрольной группах. Достоверное сокращение частоты рецидивов генитального герпеса с 3,52±0,09 (до лечения) до 2,89±0,08 (после лечения) отмечено у пациентов 3 группы (p<0,001). В контрольной группе частота рецидивов составила 3,84±0,10, что было выше показателей всех экспериментальных групп. Существенное снижение площади высыпаний отмечено в 3 группе, кроме того, обнаружено снижение частоты выявления клинических проявлений генитального герпеса в виде везикулезных элементов во 2 (p=0,02) и 3 группах (p=0,005) после лечения. При оценке местных симптомов установлено, что жжение минимально беспокоило пациентов 3 и 4 групп, зуд и болезненность — пациентов 1 и 3 групп. Наименее выраженные обострения отмечались у пациентов 3 группы. Установлено, что внутримышечное введение препарата Фортепре[®] приводит к увеличению титров лейкоцитарного вирус-индуцированного интерферона на всем протяжении лечения. *Заключение.* За оптимальный режим дозирования принята доза 2 мл (8 мг) внутримышечно на стадии ремиссии трехкратно с интервалом в 21 день после окончания 10-дневного базового курса лечения острой фазы хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции генитальной локализации с применением ацикловира. Анализ полученных результатов показал допустимый профиль безопасности и хороший уровень переносимости препарата Фортепре[®].

Журн. микробиол., 2015, № 4, С. 112—118

Ключевые слова: генитальный герпес, клинические исследования, Фортепрен®, схема применения, безопасность и переносимость

A.N.Narovlyansky¹, A.M.Sedov¹, A.V.Pronin¹, A.E.Shulzhenko², A.V.Sanin¹,
I.N.Zuikova², R.V.Schubelko², A.Yu.Savchenko³, T.M.Parfenova¹, A.V.Izmestieva¹,
An.V.Izmestieva¹, E.A.Grigorieva¹, O.V.Suprun¹, I.K.Zubashev¹, V.S.Kozlov¹

TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT HERPES VIRUS INFECTION OF GENITAL LOCALIZATION: A CLINICAL STUDY OF FORTEPREN PREPARATION

¹Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology, ²State Scientific Centre Institute of Immunology, ³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. Selection of optimal dosage regimen, length of treatment course (frequency of administration), safety, tolerance and clinical effectiveness evaluation of the medical preparation fortepren in patients with chronic recurrent herpes virus infection of genital localization. *Materials and methods.* The medical product of antiviral and immune modulating effect — fortepren (sodium polyphenyl phosphate) as a 4 mg/ml solution for injections combined with the base course of acyclic nucleoside acyclovir, 400 mg tablets, held studies. 40 male and female patients participated in the study. After a 10-day acyclovir course (400 mg x 3 times a day) for removing the acute phase, 4 groups of 10 individuals were formed: 1 — 5 ml (20 mg) of fortepren i/m once at day 13±2 after the start of the study after the completion of the treatment of the acute phase of the disease; 2 — 5 ml (20 mg) fortepren i/m 3 times at an interval of 21 days; 3 — 2 ml (8 mg) fortepren i/m 3 times at an interval of 21 days; 4 (control) — 5 ml of placebo i/m at remission stage 3 times at an interval of 21 days. Increase of the duration of inter-recurrence period, decrease of the severity of the recurrences, state of skin and mucous damage elements, improvements of immunologic parameters were considered during effectiveness evaluation. *Results.* Significant differences in the frequency of recurrences of genital herpes were shown for 3 months of observation in experimental and control groups. A significant reduction of genital herpes recurrence frequency from 3.52±0.09 (before treatment) to 2.89±0.08 (after treatment) was noted in patients of group 3 (p<0.001). The frequency of recurrences in the control group was 3.84±0.10, that was higher than the parameters in all the experimental groups. A significant reduction of the rash area was noted in group 3, moreover, a reduction of frequency of detection of clinical manifestations of genital herpes in the form of vesicle elements after treatment in groups 2 (p=0.02) and 3 (p=0.005) was found. Evaluation of local symptoms has established that burning have caused minimal discomfort for patients of groups 3 and 4 and itch and soreness — of groups 1 and 3. The least pronounced exacerbations were noted in patients of group 3. Intramuscular administration of fortepren preparation was established to result in the increase of titers of leukocyte virus-induced interferon for the whole duration of treatment. *Conclusion.* An intramuscular dose of 2 ml (8 mg) at recurrence stage 3 times at an interval of 21 days after the completion of the 10-day base course of treatment of the acute phase of chronic recurrent herpes virus infection of genital localization using acyclovir was accepted as an optimal dosage regimen. Analysis of the obtained results has shown an acceptable safety profile and a good level of tolerance for fortepren preparation.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2015, No. 4, P. 112—118

Key words: genital herpes, clinical studies, fortepren, administration regimen, safety and tolerability

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, вызываемые вирусами семейства герпеса, являются хроническими и отличаются чрезвычайно широкой распространенностью, политропностью, пожизненной персистенцией в организме и частыми рецидивами, что и определяет необходимость поиска новых подходов к лечению герпетических инфекций. При этом характер клинических проявлений инфекции после инфицирования, форма и тяжесть заболеваний, вызываемых вирусом герпеса, напрямую связаны с состоянием иммунной системы человека [3,5]. Поэтому герпесвирусная инфекция может служить своеобразным маркером иммунных нарушений как у отдельно взятого человека, так и в популяции в целом. Если учесть, что в последнее время наблюдается неуклонный рост иммунных нарушений, то становится очевидной необходимость дальнейшего изучения иммунопатогенетических механизмов герпесвирусной инфекции и поиск новых лекарственных средств для коррекции иммунных нарушений, сопровождающих рецидивирующий герпес.

По современным оценкам в России число больных, обращающихся по поводу генитального герпеса, составляет около 15% от реальной частоты заболевания, а общее число больных, страдающих острыми и рецидивирующими формами генитального герпеса, может составлять около 22 млн человек [3]. Генитальная форма герпетической инфекции характеризуется хроническим течением с периодами латенции и рецидива, нарушением половой функции пациента, что нередко приводит к развитию неврастения; 50 — 75% пациентов имеют высокую частоту рецидивов генитального герпеса — более 10 — 12 раз в год. Необходимо отметить, что при присоединении бактериальной инфекции урогенитального тракта типично протекающий рецидивирующий генитальный герпес может значительно видоизменяться и приобретать abortивное течение. Это, в свою очередь, затрудняет постановку диагноза и назначение адекватной терапии [5 — 7].

Для лечения герпетической инфекции разработано и применяется большое количество препаратов, общим недостатком которых является неспособность привести к элиминации вирусной ДНК из организма. В настоящее время согласно международным стандартам лечения герпесвирусных инфекций препаратами выбора являются ацикловир, валацикловир, фамцикловир. При первичном эпизоде герпесвирусной инфекции и во время рецидивов заболевания препараты принимают внутрь, дополнительно может назначаться местное лечение, которое в монотерапии практически не эффективно. При отмене ациклических нуклеозидов у части пациентов рецидивы заболевания повторяются с прежней частотой [3 — 7].

В качестве лекарственного средства для эффективной профилактики и лечения заболеваний, вызываемых вирусами Herpes simplex 1 и 2 типа, был апробирован новый лекарственный препарат Фортепре[®]. Предполагается, что препарат будет применяться в качестве иммуномодулирующего средства в межрецидивный период для снижения частоты, продолжительности и выраженности рецидивов, увеличения продолжительности ремиссии, а также, возможно, для восстановления функции иммунной системы и предотвращения осложнений, вызываемых вирусами простого герпеса. По характеру фармакологического действия его можно отнести к противовирусным препаратам с иммуномодулирующей активностью. Фортепре[®] обладает как прямым противовирусным действием, вызывая подавление репродукции вируса за счет блокирования рецепторов клетки-мишени и нарушения сборки вирусной частицы, так и иммунокорректирующим действием, выражающимся в усилении естественной резистентности организма к вирусным инфекциям различной этиологии [1, 8].

В рамках клинических исследований I фазы было установлено, что препарат Фортепре[®] хорошо переносится здоровыми добровольцами, не вызывает клинически значимых изменений показателей общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, ЭКГ, артериального давления, пульса и температуры [2].

Клиническое исследование II фазы осуществляли в соответствии с разрешением Министерства здравоохранения Российской Федерации №150 от 5 марта 2013 г. на проведение клинических исследований лекарственного препарата Фортепре[®], раствор для инъекций 4 мг/мл по протоколу №29112012-ФОР-001 «Многоцентровое плацебо-контролируемое простое слепое исследование по подбору режима дозирования и продолжительности курса лечения, оценке безопасности, переносимости и клинической эффективности препарата Фортепре[®], раствор для инъекций 4 мг/мл при лечении пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации».

Цель исследования заключалась в подборе оптимального режима дозирования, продолжительности курса лечения (кратности введения), оценке безопасности, переносимости и клинической эффективности препарата Фортепре[®] раствор для инъекций 4 мг/мл у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемый лекарственный препарат Фортепре[®] (натрия полипренилфосфат), раствор для инъекций 4 мг/мл (далее Фортепре[®]) в качестве основного действующего начала содержит динатриевую соль фосфата суммы полипренолов хвои. Производство Фортепре[®] осуществляет филиал «Медгамал» ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи.

В клинических исследованиях в качестве базового препарата был использован противовирусный препарат ацикловир таблетки по 400 мг производства ОАО «Акрихин»

Настоящее исследование выполнено на клинической базе ГНЦ Институт иммунологии.

В клиническое исследование были включены 40 пациентов мужского и женского пола, отобранных в процессе скрининга (первичного отбора) и соответствующие следующим критериям включения: возраст 18 — 55 лет; клинически и лабораторно подтвержденный диагноз — хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция с генитальной локализацией в периоде обострения, не более чем 48 часов от момента высыпаний; частота рецидивов герпеса

Таблица 1. Оценка выраженности рецидивов герпесвирусной инфекции генитальной локализации

Выраженность признака	0	1	2	3
Местные признаки рецидива	Отсутствуют	Слабо выражены	Умеренно выражены	Сильно выражены
Общие признаки рецидива	Отсутствуют	Слабо выражены	Умеренно выражены	Сильно выражены
Температура, °С	<37,0	37,0—37,5	37,6—38,0	>38,0
Количество очагов	Отсутствует	1 очаг	2 очага	Более 2 очагов
Площадь поражения (высыпаний, см ²)	<1 см ²	1—2 см ²	2—4 см ²	>4 см ²
Число очагов поражения	<2	2—5	5—10	>10

не менее 10 — 12 раз в год; продолжительность заболевания не менее 1 года; отрицательные анализы на сифилис, ВИЧ-инфекцию, HCV, HBs-антиген; отрицательный тест на беременность у женщин; возможность и согласие пациентов использовать барьерные методы контрацепции на период участия в исследовании; подписанная и датированная пациентом форма информированного согласия на его участие в исследовании.

На 1 визите в клинический центр для снятия острой фазы рецидивирующей герпесвирусной инфекции генитальной локализации всем пациентам была назначена базовая терапия (10-дневный курс противовирусного препарата ацикловир в дозе по 400 мг три раза в день). В ходе отбора пациентов для включения их в клинические исследования произведен сбор анамнестических данных, сделано клиническое обследование, проведены лабораторно-клинические исследования.

На 2 визите после завершения всех скрининговых процедур, подтверждения соответствия пациента критериям включения/невключения в исследование была проведена рандомизация и сформированы 4 группы пациентов (3 экспериментальных и одна контрольная, по 10 человек в группе). Пациентам 1 группы на стадии ремиссии внутримышечно вводили исследуемый препарат Фортепрен® в дозе 5 мл (20 мг) однократно на 13±2 день от начала исследования или на 3±2 сутки после окончания базового курса лечения острой фазы заболевания. Пациенты 2 группы после окончания базового курса лечения острой фазы получали Фортепрен® в дозе 5 мл (20 мг) внутримышечно трехкратно с интервалом в 21 день. Пациентам 3 группы после окончания базового курса лечения острой фазы внутримышечно вводили Фортепрен® трехкратно с интервалом в 21 день, но в уменьшенной дозе 2 мл (8 мг); 4 контрольная группа получала в качестве плацебо изотонический раствор натрия хлорида 0,9% для инъекций в объеме 5 мл, который вводили внутримышечно на стадии ремиссии трехкратно с интервалом в 21 день на 13±2, 34±2 и 55±2 день от начала исследования.

В основу оценки эффективности применения препарата Фортепрен® были взяты такие показатели, как увеличение продолжительности межрецидивного периода, снижение выраженности рецидивов, улучшение иммунологических показателей на основе оценки уровня лейкоцитарного вирус-индуцированного интерферона (ЛВИ-ИФН) в сыворотке крови. Снижение выраженности рецидивов фиксировали в баллах согласно табл. 1, суммировали по каждому пациенту и обрабатывали статистически.

Оценивались местные (зуд, жжение, болезненность, покалывание, гиперемия, отек, регионарный лимфаденит) и общие признаки рецидива (слабость, головная боль, температура, озноб, невралгия, миалгия), а также элементы поражения кожи или слизистой (везикулы, эрозии, корочки).

У всех пациентов определяли биологическим методом уровень ЛВИ-ИФН, указывающего на способность лейкоцитов крови продуцировать альфа-интерферон под действием вируса болезни Ньюкасла. Анализировали прирост титров ЛВИ-ИФН после курса ацикловира и применения препарата Фортепрен®.

Для оценки безопасности и переносимости препарата использовались клинико-лабораторные исследования состояния пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдение за пациентами всех групп, проводимое с их 1 визита к врачу и в течение 9 визитов в течение 90±2 дней исследования показало, что после проведения терапии во всех группах пациентов были зарегистрированы рецидивы герпесвирусной инфекции. Исследование частоты рецидивов генитального герпеса за 3 месяца наблюдения показало статистически значимые отличия этого показателя в экспериментальных и контрольной группах. Так, достоверное сокращение частоты рецидивов генитального герпеса с 3,52±0,09 (до лечения) до 2,89±0,08 (после лечения) отмечено у пациентов 3 группы, получавших Фортепрен® в дозе 2,0

мл (8 мг) — 3 инъекции ($p < 0,001$), и эти результаты достоверно отличались от показателей в 1 и 2 группах ($2,92 \pm 0,08$ и $3,14 \pm 0,08$ соответственно) после лечения ($p < 0,001$). В контрольной группе частота рецидивов составила $3,84 \pm 0,10$, что было выше показателей всех экспериментальных групп.

В ходе исследования регистрировалась площадь герпетических высыпаний для оценки эффективности лечения. В каждой группе средние показатели площади высыпаний после лечения составили менее $1,0 \text{ см}^2$ ($0,81 - 0,88 \text{ см}^2$).

Во всех группах наблюдалось уменьшение среднего значения площади высыпаний: в 1 группе с $1,15 \pm 0,31$ до $0,86 \pm 0,10$, во 2 — с $1,20 \pm 0,15$ до $0,88 \pm 0,05$, в 3 — с $1,00 \pm 0,10$ до $0,65 \pm 0,13$, в 4 — $1,28 \pm 0,24$ до $0,84 \pm 0,18$. Таким образом, снижения площади высыпаний отмечены во 2 ($p = 0,03$) и 3 группах ($p = 0,07$), в которых пациентам трехкратно вводили Фортепре[®] в дозах, соответственно, 5 мл (20 мг) и 2 мл (8 мг).

Оценка элементов высыпаний в группах пациентов после лечения показала в среднем по группам схожую частоту выявления, при этом наиболее часто везикулы регистрировали в 4 контрольной группе (табл. 2).

При сравнении частоты обнаружения везикул до и после лечения согласно t-тесту зависимых переменных существенное снижение частоты выявления везикул наблюдаются во 2 ($p = 0,02$) и 3 экспериментальных группах ($p = 0,005$).

Оценка местных симптомов рецидива показала максимальную выраженность зуда, жжения и болезненности у пациентов 2 группы. При этом жжение минимально беспокоило пациентов 3 и 4 групп, зуд и болезненность — пациентов 1 и 3 групп (табл. 3).

Таким образом, по оценке симптомов рецидива после лечения снижение тяжести обострений отмечали у пациентов 3 группы.

В настоящем исследовании установлено, что в экспериментальных группах, по сравнению с 4 контрольной, внутримышечное введение препарата Фортепре[®] приводит к нарастанию титров ЛВИ-ИФН, что свидетельствует о повышении способности иммунокомпетентных клеток крови к продукции лейкоцитарного интерферона (рис.).

Наибольшие значения прироста титров ЛВИ-ИФН наблюдались при применении препарата Фортепре[®] в группе 1 и несколько снижались при использовании препарата Фортепре[®] в группах 2 и 3. Наименьший прирост титров ЛВИ-ИФН отмечен в 4 группе.

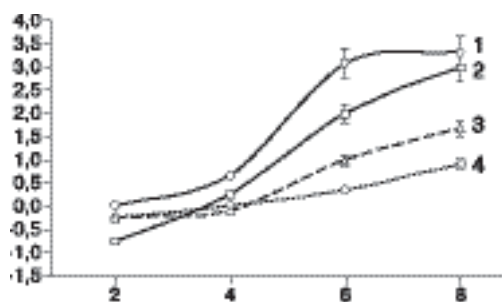
Среди 40 пациентов, получавших Фортепре[®], зарегистрированы нежелательные явления в трех случаях (7,5%). Отмечено кратковременное повышение температуры тела максимально до $39,4^\circ\text{C}$ после инъекции препарата, которое купировалось назначением пациентам жаропонижающих средств. Данное явление не являлось неожиданным, т.к. одной из составляющих иммуномодулирующего дей-

Таблица 2. Данные по везикулезным высыпаниям до и после лечения

Сроки	Группа	Среднее (баллы)	Минимум	Максимум	Станд. ошибка
До лечения	1	0,9	0	1	0,1
	2	1	1	1	0
	3	1	1	1	0
	4	0,9	0	1	0,1
После лечения	1	0,63	0	1	0,15
	2	0,75	0,33	1	0,09
	3	0,48	0	1	0,14
	4	0,85	0	1	0,11

Таблица 3. Характеристика местных симптомов рецидивов генитального герпеса (в баллах) после лечения по группам

Симптомы	Группы	Показатели
Зуд	1	$1,52 \pm 0,16$
	2	$2,27 \pm 0,12$
	3	$1,53 \pm 0,14$
	4	$1,71 \pm 0,16$
Боль	1	$1,24 \pm 0,17$
	2	$1,77 \pm 0,17$
	3	$1,29 \pm 0,19$
	4	$1,41 \pm 0,08$
Жжение	1	$1,38 \pm 0,19$
	2	$1,77 \pm 0,16$
	3	$0,65 \pm 0,12$
	4	$0,82 \pm 0,06$



Прирост титра ЛВИ-ИФН у пациентов 4 групп при лечении препаратом Фортепре[®].

Цифры на кривых — номера групп; по оси абсцисс — номер визита, по оси ординат — lg титров ИФН.

ствия Фортепрена® является его способность стимулировать продукцию противовоспалительных пирогенных цитокинов, что может сопровождаться повышением температуры тела в течение суток после введения препарата. Серьезных нежелательных явлений отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Генитальный герпес является актуальной проблемой здравоохранения всех стран мира. Несмотря на обширный список препаратов, применяемых для лечения, герпесвирусная инфекция до сих пор остается плохо контролируемым заболеванием. Это обусловлено и генотипическими особенностями возбудителя, и наличием штаммов, резистентных к противовирусным препаратам, и формированием иммунной недостаточности. Максимальный клинический эффект достигается только при рациональной комплексной терапии лекарственными средствами с различным механизмом действия. Существующие трудности при лечении рецидивирующей герпесвирусной инфекции делают актуальным и целесообразным изучение механизмов функционирования всех звеньев противовирусной защиты, а также поиск новых терапевтических подходов в этой области.

В настоящем клиническом исследовании обследовано 40 пациентов с частыми рецидивами генитального герпеса. Среди обследованных пациентов 85% составили женщины в возрасте 18 — 55 лет.

У пациентов была оценена клиническая эффективность и безопасность проводимой терапии с применением препарата Фортепрен®. Критериями клинической эффективности проводимой терапии являлись изменение частоты рецидивов генитального герпеса, уменьшение в период рецидива инфекции продолжительности местных клинических симптомов (зуд, жжение, болезненность) и удлинение периода ремиссии генитального герпеса.

Частота обострений за прошедшие 3 месяца наблюдения значительно снизилась в 3 группе при трехкратном введении Фортепрена® в дозе 2,0 мл (8 мг) с $3,52 \pm 0,09$ до $2,89 \pm 0,08$ после лечения ($p < 0,001$). Эти результаты достоверно ($p < 0,001$) отличались от показателей в 1 и 2 группах ($2,92 \pm 0,08$ и $3,14 \pm 0,08$, соответственно, после лечения). Частота обострений у пациентов контрольной группы составила $3,84 \pm 0,10$, что превышает ($p < 0,001$) показатели во всех экспериментальных группах.

Сравнение частоты обнаружения клинических проявлений обострения герпеса в виде везикул до и после лечения показало, что существенное снижение данного показателя наблюдаются во 2 ($p = 0,02$) и в 3 группах ($p = 0,005$). При этом наиболее часто везикулы регистрировали в 4 контрольной группе.

В 3 группе пациентов, получавших трехкратно препарат Фортепрен® в дозе 2,0 мл (8 мг), отмечено сокращение продолжительности местных симптомов рецидива по сравнению с группами 1 и 2, в которых пациентов лечили Фортепреном® в дозе 5,0 мл (20 мг) при однократном и трехкратном введении, соответственно. Так, отмечено достоверное ($p < 0,01$) сокращение выраженности в области герпетических высыпаний зуда до $1,53 \pm 0,14$ балла после лечения, болезненности — до $1,29 \pm 0,19$ балла, жжения — до $0,65 \pm 0,12$ балла. В остальных двух экспериментальных группах выраженность этих симптомов после лечения была достоверно ($p < 0,01$) выше.

Исследование ЛВИ-ИФН показало увеличение интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов крови после введения препарата Фортепрен® по всем изученным схемам лечения в сравнении с контрольной группой 4. Наблюдается увеличение титров ЛВИ-ИФН, что свидетельствует о повышении способности иммунокомпетентных клеток крови к продукции лейкоцитарного интерферона.

Таким образом, проведенное клиническое исследование указывает на то, что наиболее эффективной схемой проведения терапии препаратом Фортепрен® является схема, примененная у пациентов 3 группы, а именно: трехкратное внутримышечное введение препарата с интервалом в 21 день в меньшей из использованных в исследовании доз 2,0 мл (8 мг). У пациентов с высокой частотой рецидивов генитального герпеса данная схема применения медицинского препарата Фортепрен® приводит к повышению интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов, что сопровождается положительным клиническим эффектом (снижением выраженности местных симптомов, рецидивов и частоты обострений).

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 №12411.1008799.13.120 и финансовой поддержке ООО «ГамаВетФар».

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Н., Ожерелков С.В. и др. Противовирусная и иммуномодулирующая активность полипренилфосфатов при вирусных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия. 2008, 53 (3-4): 3-8.
2. Ершов Ф.И., Шульженко А.Е., Седов А.М. и др. Клиническое исследование безопасности и реактогенности противовирусного и иммуномодулирующего препарата Фортепреп[®] у добровольцев. В: Интерферон-2011. Под ред. Ф.И.Ершова, А.Н.Наровлянского. М., 2012, с. 380-387.
3. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб, СпецЛит, 2013.
4. Рэдклиф К. Европейские стандарты диагностики и лечения ЗППП. М., 2006.
5. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Иммунотерапия герпесвирусных инфекций. Иммунотерапия. Руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М., 2011.
6. Gupta R., Warren T., Wald A. Genital herpes. Lancet. 2007, 370: 2127-2137.
7. Hofstetter A.M., Rosenthal S.L., Stanberry L.R. Current thinking on genital herpes. Curr. Opin. Infect. Dis. 2014, 27 (1): 75-83.
8. Pronin A.V., Grigorieva E.A., Sanin A.V. et al. Polyprenols as possible factors that determine an instructive role of the innate immunity in the acquired immune response. Russ.J.Immunol. 2002, 7 (2): 135-142.

Контактная информация: Седов А.М.,
123098, ул. Гамалеи, 18, р.т. (499)190-58-51

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

И.В.Тарасевич, С.Н.Шпынов, А.Н.Пантюхина

БОЛЕЗНЬ БРИЛЛЯ-ЦИНССЕРА КАК СЛЕДСТВИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ RICKETTSIA PROWAZEKII У ПЕРЕБОЛЕВШИХ ЭПИДЕМИЧЕСКИМ СЫПНЫМ ТИФОМ (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, Москва

Представлены материалы, обобщающие данные оригинальных исследований и научной литературы по эпидемиологии и проблеме персистенции при эпидемическом сыпном тифе, возбудитель которого *Rickettsia prowazekii* реактивируется в организме переболевшего и проявляется в виде болезни Брилля-Цинссера. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных Российским (Всесоюзным) Центром по риккетсиозам, при изучении карт эпидемиологического обследования 5705 очагов сыпного тифа и результатов исследований 19 463 сывороток крови при изучении иммунологической структуры населения на территориях бывшего СССР в период с 1970 по 1992 годы. В результате борьбы с платяным педикулезом произошло снижение заболеваемости эпидемическим сыпным тифом и увеличение доли болезни Брилля-Цинссера. На отдельных территориях удельный вес болезни Брилля-Цинссера составлял от 48% в 1952 г. до 80% в 1969 г., и с 1977 г. все заболевшие были повторно болеющими. Однако в период перестройки и после нее в результате снижения экономических и гигиенических условий жизни, появления беженцев иммунная структура в отношении сыпного тифа начала изменяться. В связи с нарастанием процесса миграции населения и существованием групп риска (беженцы, бездомные) среди населения районов, где ведутся локальные войны, необходимы совершенствование методов диагностики эпидемического сыпного тифа и болезни Брилля-Цинссера и ликвидация платяного педикулеза. Для полного представления о механизме персистенции *R. prowazekii* необходимо ее изучение с помощью молекулярно-генетических методов.

Журн. микробиол., 2015, № 4, С. 118—124

Ключевые слова: заболеваемость, болезнь Брилля-Цинссера, эпидемический сыпной тиф, персистенция, *Rickettsia prowazekii*