

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-05>

## Комбинированная противовирусная терапия простого герпеса

Г. Викулов<sup>1,2</sup>, кандидат медицинских наук,  
С. Вознесенский<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук  
<sup>1</sup>Научный информационный центр по профилактике  
и лечению вирусных инфекций, Москва  
<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва  
E-mail: gchvstar@gmail.com

*В статье изложены актуальные аспекты эпидемиологии и новые данные по лечению простого герпеса (ПГ). Представлены результаты эффективности применения комбинированной противовирусной терапии ПГ у взрослых пациентов в сравнении с монотерапией. Показаны преимущества комбинированной противовирусной терапии ПГ препаратами Валацикловир и Кагоцел в сравнении с монотерапией Валацикловиrom.*

**Ключевые слова:** инфекционные болезни, герпес, простой герпес, оролабиальный герпес, генитальный герпес, диагностика герпеса, лечение герпеса, противовирусная терапия, иммунотерапия герпеса, комбинированная терапия герпеса, Кагоцел, Валацикловир.

**Для цитирования:** Викулов Г., Вознесенский С. Комбинированная противовирусная терапия простого герпеса // Врач. – 2019; 30 (5): 27–34. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-05>

**П**роблема распространенных инфекционных заболеваний человека характеризуется преобладанием вирусных патогенов, ростом числа неуправляемых и хронических инфекционных заболеваний, особенно вызываемых герпесвирусами человека и вирусно-вирусными и вирусно-бактериальными ассоциациями (сочетанные инфекции). Отмечаются как патоморфоз клинической картины, так и патоморфоз самих возбудителей, открытие и описание новых штаммов и свойств герпесвирусов, появление новых форм и вариантов иммунной дисфункции (включая первичные иммунодефициты), возрастание доли атипических заболеваний, снижение популяционной иммунологической резистентности, а также старение населения и более агрессивное и тяжелое течение герпесвирусных инфекций (ГВИ), наблюдаемых практически во всех странах и возрастных группах [1–3].

Герпесвирусы человека рассматривают как часть микробиома и вирома, что открывает новые возможности как для изучения их низкоиммуногенных и супрессивных свойств, так и для поиска эффективной противовирусной терапии. В начале XXI века сформулировано понятие «эмерджентные инфекции», среди которых

особое место занимают ГВИ, являющиеся междисциплинарной проблемой здравоохранения [4, 5].

В структуре всех инфекционных болезней 2-е место по распространенности, заболеваемости и смертности после гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) устойчиво занимают неуправляемые ГВИ, вызванные вирусами герпеса 1-го и 2-го типа (HSV1, HSV2), цитомегаловирусом (CMV), вирусом Эпштейна–Барр (EBV), герпесвирусами 6-го, 7-го и 8-го типа (HHV6, HHV7, HHV8). Наиболее изучены HSV1 и HSV2 [3, 6, 7].

Около 90% взрослого населения мира заражены герпесвирусами и после первичной инфекции остаются пожизненными носителями вирусов. Заражение в подростковом возрасте, кроме бессимптомного течения, может манифестировать (в зависимости от типа герпесвируса) в виде острого гингивостоматита, оролабиального и (или) генитального герпеса, герпеса гладкой кожи, герпетической экземы Юлиусберга–Капоши, инфекционного мононуклеоза, ветряной оспы и герпес-зостера и других форм ГВИ. В России зарегистрировано около 20 млн пациентов с ГВИ, что больше суммарного числа всех пациентов с вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией [6, 8–10].

В настоящее время доказана патогенетическая роль герпесвирусов в повреждении эндотелия, развитии злокачественных новообразований, иммунодефицитов, герпесвирус-ассоциированной ВИЧ-инфекции, гемофагоцитарного синдрома. С ГВИ связывают развитие преждевременного старения, хронических невралгий, а также частые заболевания ОРВИ. Обсуждается роль герпесвирусов в развитии синдрома хронической усталости (EBV, HHV6, HHV7), рассеянного склероза (HHV6, HHV7), энцефалитов (HSV2, HSV1, VZV, HHV6, HHV7, EBV), лимфом (EBV, HHV8) и саркомы Капоши (HHV8) [7, 9, 10].

Понимание и дальнейшее изучение клинических форм и масок ГВИ крайне важно в связи с появлением атипичного течения ГВИ и увеличением числа случаев его сочетанного (микст-варианты) течения; например, выявление одновременной репликации вирусов ПГ (HSV1, HSV2), EBV, герпесвирусов 6-го и 7-го типов (HHV6, HHV7), CMV. Известно, что HSV1 и HSV2 вместе с CMV являются одной из причин формирования синдрома потери плода и привычного невынашивания беременности у женщин репродуктивного возраста. Такое многообразие клинических форм герпесвирусов становится понятным, если учесть, что ГВИ, как правило у иммунокомпетентных пациентов, характеризуются латентным течением и хронической персистенцией вирусов [11].

HSV1 и HSV2 вызывают ПГ (*Herpes simplex*) преимущественно оролабиальной и назальной локализаций, генитальный и аногенитальный герпес, а также глоточный герпес, офтальмогерпес, реже — другие поражения и проявления [12].

У пациентов с ПГ в 70–75% случаев встречается оролабиальная локализация поражений, у 25–30% – их генитальная локализация; при этом за медицинской помощью чаще обращаются пациенты с генитальной локализацией поражений. Заболеваемость генитальным герпесом в России за период с 1993 по 2013 г. выросла с 8,5 до 18,4 случая на 100 тыс. населения [8, 9].

Особое внимание к ПГ обусловлено тем, что тяжелое течение HSV-инфекции является как маркером иммунной дисфункции [9, 11], так и ВИЧ/СПИД-индикаторным заболеванием, которое также ассоциировано с развитием бесплодия, ранним старением; чаще оно встречается у пациентов с менингоэнцефалитами и болезнью Альцгеймера [13].

По данным эпидемиологических исследований, антитела к HSV выявляются у 70–100% населения, но это не всегда коррелирует с типичной манифестной клинической картиной (встречается у до 15% населения), так как в большинстве случаев ПГ протекает инapparантно как латентная инфекция; при этом отмечается увеличение до 60–80% доли атипичного течения генитальной формы ПГ.

С одной стороны, растущий интерес к ГВИ и ее значимость связаны с ростом числа новых случаев заболевания (особенно среди пациентов с атопической конституцией), улучшением диагностики ГВИ; с другой стороны, ПГ рассматривают как герпесвирусную болезнь [12], при которой возможны как латентное течение, так и яркие клинические проявления вплоть до развития тяжелых висцеральных форм, диссеминированного герпеса и герпетического сепсиса.

Лабораторная диагностика позволяет дифференцировать разные варианты течения: острые, латентные, реактивированные и хронические формы ПГ между собой и с заболеваниями, имеющими сходную клиническую картину (ВИЧ-инфекцией, ангинозной формой листериоза, корью, вирусными гепатитами, цитомегаловирусной инфекцией, локализованной дифтерией зева, ангинами, аденовирусной инфекцией, заболеваниями крови и др.). Основополагающими критериями диагностики, помимо клинических, являются результаты полимеразной цепной реакции – ПЦР (качественный и количественный анализ в режиме реального времени) и серологическая диагностика (количественное определение вирусспецифичных и типоспецифичных антител). Иммунный статус оценивают на основании принятой клинической практики применения метода лазерной проточной цитофлюориметрии [11].

Вопросы противовирусной терапии ГВИ регулируются международными и национальными согласительными документами, включая европейские клинические рекомендации [14–17].

При лечении тяжелого ПГ требуются правильное консультирование пациента, назначение режима су-

прессивной противовирусной терапии. Случаи устойчивости к этиотропным противовирусным препаратам достаточно редки [10, 11].

Причины неудачной терапии пациентов с герпесвирусными заболеваниями связаны с неправильным консультированием и нарушением сроков и этапности начала противовирусной этиотропной терапии, неверными дозами и схемами приема препаратов, отсутствием алгоритма рационального выбора и злоупотреблением приема иммуностропных препаратов, а также отсутствием в ряде случаев системной этиотропной терапии (проводят только местное лечение) и контроля излеченности рецидивов [8–12].

В настоящее время действующие стандарты и алгоритмы диагностики и терапии ПГ в России не имеют междисциплинарного характера и не учитывают все особенности как ГВИ, так и иммунологических нарушений (иммунный фенотип) у разных категорий пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ПГ [9, 11].

Согласно рекомендациям научных сообществ врачей (Национальное научное общество инфекционистов, Международная ассоциация специалистов по инфекционным болезням, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Европейская гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем) терапию ПГ необходимо начинать в максимально ранние сроки от момента обострения заболевания [12–17]. Ранее начало лечения существенным образом влияет на течение инфекционного процесса и эффективность проводимой этиотропной терапии.

В клинической практике терапии ГВИ используются лекарственные препараты, которые относятся не только к противовирусным средствам, но и к иммуномодуляторам. Это препараты интерферонов, индукторы интерферонов (ИИ), иммунорегуляторные пептиды и др. [18, 19]. Из противогерпетических нуклеозидов чаще в лечении ПГ применяются Ацикловир и его аналог второго поколения с улучшенной биодоступностью – Валацикловир (ВЦ). Из иммуностропных препаратов нередко используют ИИ, одним из представителей которых является препарат Кагоцел®, чьи противогерпетические свойства известны более 15 лет [20–23].

В 2006 г. в США была опубликована монография [24], основной концепцией которой стал новый подход в лечении инфекционных заболеваний путем модулирования иммунной системы; во многих странах интенсифицировались исследования в области поиска молекул и уточнения механизма действия иммуностропных препаратов.

Стоит отметить, что иммуномодуляторы не всегда могут полностью вылечить болезнь в случае монотерапии, но эффективны при сочетании с традиционными антибактериальными и противовирусными

препаратами для достижения длительной и стойкой ремиссии [24].

В данной статье представлены результаты научно-исследовательской работы (НИР), проведенной в период с 30.10.17 по 29.10.18 на клинических базах Научного информационного центра по профилактике и лечению вирусных инфекций (Москва) и Института косметологии и пластической хирургии (Москва).

Проведение НИР было рассмотрено и одобрено Межрегиональным независимым этическим комитетом при Автономной некоммерческой организации «Институт клинической фармакологии», Смоленск (выписка из Протокола заседания №68 от 27.10.17).

Целью исследования было изучение преимуществ лечения и динамики качества жизни взрослых пациентов с тяжелым течением ПГ в рамках существующей лечебной практики при проведении комбинированной терапии ациклическим нуклеозидом ВЦ и препаратом Кагоцел в сравнении с монотерапией ВЦ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После назначения врачом терапии текущего эпизода обострения ПГ пациентам было предложено участие в данной НИР. В исследование были включены 45 пациентов старше 18 лет с признаками тяжелого течения ПГ – HSV-инфекция оролабиальной и (или) генитальной локализации. В соответствии с назначенным лечением пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (основная; n=25): пациенты получали ВЦ и Кагоцел; 2-я (сравнения; n=20) – пациенты получали монотерапию ВЦ. Лекарственные препараты назначали согласно инструкциям по медицинскому применению [25, 26]:

- ВЦ – ежедневно по 1000 мг внутрь (2 таблетки по 500 мг): 1 раз в сутки не менее 4 мес непрерывно (планируемый курс супрессивной терапии);
- Кагоцел – по 12 мг внутрь (2 таблетки 3 раза в сутки, 5 дней непрерывно).

Назначение минимальной супрессивной (продолжительная, профилактическая) терапии ВЦ в течение 4 мес связано с тяжелым течением ПГ (помимо непрерывно рецидивирующего)<sup>1</sup>.

Длительность наблюдения за каждым пациентом в НИР составила не менее 6 мес (с момента назначения терапии), в течение которых пациенту было рекомендовано совершить не менее 4 посещений врача в соответствии с рутинной практикой для оценки динамики течения ПГ: 1-й визит – день назначения терапии; 2-й – через 6–7 дней от начала лечения; 3-й – приблизительно на 30-й день лечения; 4-й – через 6 мес от начала терапии. Сроки наблюдения за пациентами представлены в табл. 1.

<sup>1</sup>В 2018 г. были изменены минимальные сроки супрессивной терапии ВЦ с 4 до 6 мес и оптимальная продолжительность непрерывной противовирусной терапии ПГ до 6–12 мес [2–5].

Пациентам в течение исследования проводилась клиническая диагностика, оценка тяжести течения ГВИ и качества жизни (путем анкетирования до и после терапии), определение вирусной нагрузки методом ПЦР в режиме реального времени (количественное определение ДНК герпесвирусов человека) и наличие серопозитивности путем определения герпесвирус-специфических антител IgM, IgG; постановка, определение и интерпретация иммунного статуса и оценка эффективности и безопасности проводимой противовирусной терапии, чему будет посвящена отдельная публикация.

Обработка и анализ результатов производились с помощью программных пакетов Microsoft® Office 2003 (США) – Excel, Access; Statistica V. 10.0 с применением основных методов статистики; цитометрические файлы обрабатывались в программе WinMDI 2.8. При анализе качественных показателей применяли критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Связь признаков определяли, вычисляя коэффициент корреляции Пирсона (параметрические методы), а также коэффициент ранговой корреляции Спирмена (непараметрический метод). Достоверность определяли при уровнях значимости  $p < 0,05; 0,01; 0,001$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациентов составил от 18 до 80 лет включительно (средний возраст пациентов – 46,31±14,79 года); средний возраст больных, получавших Кагоцел® и ВЦ, составил (среднее ± стандартное отклонение) 45,20±13,46 года, средний возраст лиц группы сравнения – 47,70±16,56 года, т.е. группы были сопоставимы по возрасту. В обеих группах преобладали женщины: 75,6% – в общей популяции, 72,0% – в основной группе и 80,0% – в группе сравнения. Средний рост участников НИР – 175,73 см, средняя температура тела при 1-м визите – 37,14°C. Сроки назначения терапии были сопоставимыми в обеих группах, т.к. терапию назначали в первые 24 ч от момента обострения ПГ.

У всех пациентов оценивали частоту, локализацию и тяжесть обострений, а также тяжесть течения ПГ до начала терапии и через 6 мес после ее окончания (табл. 2–5). Тяжесть течения заболевания оценивали на основании российских и зарубежных рекомендаций [7, 8, 14–17].

Таблица 1

**Длительность наблюдения за пациентами**

Группа	Срок наблюдения		
	12 мес	9 мес	6 мес
1-я; n=25	12	5	8
2-я; n=20	9	6	5
Всего	21	11	13

Анализировали локализацию обострений ПГ у всех обследованных и отдельно в каждой группе (табл. 2–4). Выявлено преобладание оролабиальной локализации обострений и рецидивирующего манифестного течения ПГ у всех обследованных, что со-

ответствует более высокой частоте распространения данной формы заболевания в популяции в целом. У всех обследованных, получавших комбинированную противовирусную терапию, в процессе лечения достоверно изменилась частота оролабиальной ( $p < 0,05$ ), а также генитальной ( $p < 0,05$ ) локализации ПГ (см. табл. 2).

Достоверных изменений частоты локализации обострений в 1-й и 2-й группах не выявлено от начала терапии (кроме генитальной локализации в группе комбинированной терапии), но в основной группе отмечено более существенное сокращение частоты обострений ПГ всех локализаций, в то время как в группе сравнения такой динамики не выявлено (см. табл. 3, 4).

В связи с изменением тяжести течения *herpes simplex* после противовирусной терапии проведен анализ частоты рецидивов через 6 мес после начала лечения. У всех пациентов после лечения через 6 мес достоверно чаще наблюдалось легкое течение ПГ ( $p < 0,001$ ); см. табл. 5.

При анализе локального статуса при ПГ выявлено достоверное уменьшение болевых проявлений через уже 1 нед (на 2-м визите;  $p < 0,001$ ) и их полное исчезновение через 1 мес (3-е посещение врача) и через 6 мес (4-й визит) после начала терапии (табл. 6, 7). Наблюдалось и достоверное уменьшение зуда ко 2-му визиту ( $p < 0,01$ ), а также полное его отсутствие при последующих визитах у всех пациентов (см. табл. 6, 7). Достоверное снижение чувства жжения отмечалось к 3-му и 4-му визитам, что сопровождалось далее полным исчезновением этого симптома. Сыпь также достоверно уменьшилась к 3-му визиту ( $p < 0,001$ ).

Известно, что у некоторых пациентов могут быть атипичные проявления *herpes simplex* без характерных высыпаний (инаппарантные и субклинические формы ПГ). Достоверные изменения наблюдались также у пациентов основной группы по характеру динамики и эволюции элементов сыпи (на 3-м визите появление корочек и наличие гиперемии или пятен) по сравнению с пациентами 2-й группы. У 9 пациентов 1-й

Таблица 2

**Локализация обострений ПГ (*herpes simplex*) до лечения и через 6 мес после начала терапии у всех пациентов (n=45)**

Оролабиальная		Генитальная		Другая	
1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит
До начала терапии	Через 6 мес после начала терапии	До начала терапии	Через 6 мес от начала терапии	До начала терапии	Через 6 мес от начала терапии
80,00% (36 из 45)	55,56%* (25 из 45)	51,11% (23 из 45)	26,67%* (12 из 45)	37,80% (17 из 45)	20,00% (9 из 45)

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: \* – достоверность изменений: по критерию согласия Пирсона  $\chi^2$  –  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Локализация обострений ПГ (*herpes simplex*) до лечения и через 6 мес после начала терапии у пациентов, получавших ВЦ и Кагоцел (n=25)**

Оролабиальная		Генитальная		Другая	
1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит
До начала терапии	Через 6 мес после начала терапии	До начала терапии	Через 6 мес после начала терапии	До начала терапии	Через 6 мес после начала терапии
72% (18 из 25)	48% (12 из 25)	60% (15 из 25)	28%* (7 из 25)	44% (11 из 25)	24% (6 из 25)

Таблица 4

**Локализация обострений ПГ (*herpes simplex*) до лечения и через 6 мес после начала терапии у пациентов, получавших ВЦ (n=20)**

Оролабиальная		Генитальная		Другая	
1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит
До начала терапии	Через 6 мес после начала терапии	До начала терапии	Через 6 мес после начала терапии	До начала терапии	Через 6 мес после начала терапии
90% (18 из 20)	65% (13 из 20)	40% (8 из 20)	25% (5 из 20)	30% (6 из 20)	15% (3 из 20)

Таблица 5

**Тяжесть течения ПГ (*herpes simplex*) до лечения и через 6 мес после начала терапии у всех пациентов**

Тяжесть течения ПГ	Все пациенты до лечения (n=45)	Все пациенты после лечения через 6 мес (n=45)
Легкое	0% (0 из 45)	22,22% (10 из 45)***
Среднетяжелое	35,56% (16 из 45)	62,22% (28 из 45)*
Тяжелое	33,33% (15 из 45)	13,33% (6 из 45)*
Непрерывные рецидивы	31,11% (14 из 45)	0% (0 из 45)***

**Примечание.** Достоверность различий по критерию согласия Пирсона  $\chi^2$ : \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 6

Местные жалобы на фоне рецидива ПГ до лечения и через 6 мес после начала терапии у пациентов, получавших ВЦ и Кагоцел (n=25); %

Боль				Зуд				Жжение				Наличие сыпи			
1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
100,0	48,0**	–	–	100,0	80,0*	–	–	100,0	72,0*	–	–	100,0	68,0***	8,0	12,0***
25 из 25	12 из 25	–	–	25 из 25	20 из 25	–	–	25 из 25	18 из 25	–	–	25 из 25	17 из 25	2 из 25	3 из 25

**Примечание.** Здесь и в табл. 6–9: 1, 2, 3, 4 – номера визитов; 1-й визит – до лечения; 2-й – на 6–7-е сутки; 3-й – на 30-й день; 4-й – через 6 мес после начала терапии. Достоверность отличий по критерию согласия Пирсона  $\chi^2$ : \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 7

Местные жалобы на фоне рецидива ПГ до лечения и через 6 мес после начала терапии у пациентов, получавших ВЦ (n=20); %

Боль				Зуд				Жжение				Наличие сыпи			
1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
100,0	80,0*	–	–	100,0	80,0*	–	–	90,0	85,0	–	–	100,0	90,0	35,0	30,0***
20 из 20	16 из 20	–	–	20 из 20	16 из 20	–	–	18 из 20	17 из 20	–	–	20 из 20	18 из 20	7 из 20	6 из 20

группы и у 3-х пациентов 2-й группы на 3 визите отмечалось обострение во время проведения противовирусной терапии (так называемый симптом «подсыпания»

у пациентов с тяжелым течением ПГ). Динамика общих симптомов у пациентов обеих групп была без достоверных отличий (табл. 8, 9).

**кагоцел**



СОВРЕМЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОРВИ И ГРИППА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С ТРЕХ ЛЕТ И ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСА У ВЗРОСЛЫХ

**ВЫБОР  
СПЕЦИАЛИСТОВ<sup>1</sup>**



**УМЕНЬШАЕТ**

неприятные ощущения в области герпетических высыпаний!<sup>2</sup>



**СОКРАЩАЕТ**

частоту рецидивов простого герпеса более чем в 2 раза<sup>3</sup>



**ПОДТВЕРЖДЕН**

высокий профиль безопасности у взрослых и детей с 3 лет за все время применения!<sup>4</sup>

<sup>1</sup> По результатам голосования российских врачей в рамках премии «Рашн Фарма Эвордс 2018» Кагоцел – самый назначаемый препарат при лечении ОРВИ и гриппа; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2018» Кагоцел – препарат выбора для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. <sup>2</sup> Кагоцел сокращает продолжительность болевых ощущений, зуда и дискомфорта в местах герпетических высыпаний» (А.А. Халдин, Д.В. Игнатьев). Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса: возможности и перспективы // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 2. – С. 15–18. <sup>3</sup> Кагоцел снижает частоту рецидивов простого герпеса более чем в 2 раза» (Т.И. Долгих, Е.Ю. Минакова, Н.С. Запарий). Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Кагоцела при лечении пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение: Герпес. – 2011. – № 1. – С. 15–18. <sup>4</sup> За все время применения препарат Кагоцел подтвердил высокий профиль безопасности у взрослых и детей с 3 лет. По данным Фармаконадзора компании-производителя.

Подробную информацию вы можете получить на сайте: [www.kagocel.ru](http://www.kagocel.ru)

ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», 249030, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, офис 402. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89. Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007  
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



Таблица 8

Частота встречаемости морфологических элементов сыпи и общих симптомов у пациентов 1-й группы до назначения терапии и в динамике лечения (n=25)

Визит и симптомы	Местные элементы сыпи ПГ (число пациентов)				Общие симптомы рецидива ПГ (число пациентов)			
	везикулы	язвочки и (или) эрозии	корочка	гиперемия или пятно	Температура тела >37°C	ОРВИ, катаральные проявления	слабость, миалгия	головная боль
1-й визит	25	7	6	6	18	5	5	4
2-й визит	12	4	22	19	14	4	3	2
3-й визит	0	0	15*	20*	5	1	1	1
4-й визит	0	0	3	3	3	1	1	1

**Примечание.** \* – Только у 9 пациентов было расценено как обострение во время проведения противовирусной терапии.

Таблица 9

Частота встречаемости морфологических элементов сыпи и общих симптомов у пациентов 2-й группы до назначения терапии и в динамике лечения (n=20)

Визит и симптомы	Местные элементы сыпи ПГ (число пациентов)				Общие симптомы рецидива ПГ (число пациентов)			
	везикулы	язвочки и (или) эрозии	корочка	гиперемия или пятно	Температура тела >37°C	ОРВИ, катаральные проявления	слабость, миалгия	головная боль
1-й визит	20	6	5	5	11	4	4	4
2-й визит	11	2	19	21	7	3	2	2
3-й визит	0	0	5*	15*	10	2	2	1
4-й визит	0	0	3	1	6	1	1	1

**Примечание.** \* – Только у 3 пациентов 2-й группы было расценено как обострение во время проведения противовирусной терапии.

Остальные различия в распределении симптомов были недостоверны, однако, отмечена тенденция к снижению частоты встречаемости других местных симптомов среди пациентов первой группы (см. табл. 6–9).

На каждом визите оценивались также сроки эпителизации. Отмечалось достоверное ускорение заживления ПГ всех локализаций у пациентов обеих групп при 2-м, 3-м и 4-м визитах. При этом в группе пациентов, получавших ВЦ и Кагоцел, выявлены достоверные ( $p < 0,001$ ) существенные изменения процента эпителизации (табл. 10).

Существенно важным было отмечено сокращение частоты подсыпаний среди пациентов, получавших комбинированную терапию (табл. 11).

Пациентами отмечена хорошая переносимость комбинированной терапии. Ни у одного из них не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций, которые потребовали бы отмены, модификации назначенного лечения или исключения его данных из анализа (табл. 12). Отмечено положительное влияние терапии на качество жизни (на физическую и психическую активность) и приверженность необходимой длительной противовирусной терапии.

Побочные реакции в процессе противовирусной терапии у пациентов основной группы наблюдались не сразу, а на 3-и сутки после назначения лечения. У 2 пациентов отмечены неярковыраженные и непродолжительные головная боль и боль в животе, которые

Таблица 10

Скорость эпителизации морфологических элементов сыпи при ПГ у пациентов 1-й и 2-й групп

1-я группа; n=25				2-я группа; n=20			
Процент и число пациентов в каждой группе в зависимости от визита							
1	2	3	4	1	2	3	4
20,0% (5 из 25)	80,0% (20 из 25)***	92,0% (23 из 25)***	96,0% (24 из 25)***	20,0% (4 из 20)	80,0% (16 из 20)***	90,0% (18 из 20)***	85,0% (17 из 20)***

**Примечание.** Достоверность изменений: по критерию согласия Пирсона  $\chi^2$ : \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 11  
Частота подсыпаний (рецидивов) ПГ на фоне супрессивной терапии у пациентов 1-й и 2-й групп

Группа	Частота обострений на фоне супрессивной терапии (в течение 4 мес); n (%)	p
1-я (ВЦ+Кагоцел); n=25	2 (8)	<0,05
2-я (ВЦ); n=20	7 (35)	<0,05

**Примечание.** Достоверность изменений по критерию согласия Пирсона  $\chi^2$ : \* –  $p < 0,05$ .

не потребовали отмены противовирусной терапии и назначения дополнительных препаратов.

Остальные несерьезные побочные эффекты/реакции наблюдались у пациентов в течение 1-го месяца после окончания супрессивной терапии, т.е. через 4 мес после начала комбинированного лечения. Стоит отметить, что пациенты, принимавшие исходно терапию, в течение 2-х мес были под наблюдением без противовирусной терапии (сразу после окончания супрессивной терапии и до 6 мес наблюдения).

В результате проведенного исследования получены данные, свидетельствующие об эффективности метода современной комбинированной противовирусной терапии у пациентов с тяжелым течением ПГ.

По результатам исследования сформулированы следующие выводы:

- частота обострений у пациентов с тяжелым течением ПГ составила до 6–15 эпизодов в год до лечения и не более 2 обострений через 6 мес после начала противовирусной терапии в обеих группах, что подтверждает клиническую эффективность проведенной терапии;
- ГВИ клинически в манифестной форме чаще выявлялись у женщин; в структуре ПГ преобладали оролабиальная локализация и микст-варианты течения с разной локализацией – оролабиальные, генитальные и (или) другие формы;
- на фоне непрерывной супрессивной противовирусной терапии (в течение 4 мес) у пациентов основной группы достоверно реже наблюдались

Таблица 12  
Побочные явления/реакции, наблюдавшиеся в процессе терапии у пациентов за 6 мес наблюдения

Побочные явления/реакции	1-я группа; n=25	2-я группа; n=20
Головная боль	3	5
Боль в животе	2	2
Слабость, утомляемость	2	4
Крапивница	1	2
Наличие простуды, ОРВИ	0	3*

**Примечание.** Достоверность изменений по критерию согласия Пирсона  $\chi^2$ : \* –  $p < 0,001$ .

рецидивы (у 8%), чем в группе сравнения (у 35%), что свидетельствует о более высокой клинической эффективности комбинированной терапии ВЦ и Кагоцела, чем монотерапии ВЦ;

- впервые получены данные о преимуществах комбинированного режима терапии ВЦ + Кагоцел перед монотерапией ВЦ. Комбинированная терапия характеризуется большей терапевтической эффективностью с клинической точки зрения, что выражается в достоверно более быстром регрессе элементов сыпи и сокращении частоты рецидивов генитальной формы ПГ в 4,3 раза;
- во время проведения супрессивной противовирусной терапии как в монорежиме, так и при комбинированном применении ВЦ и Кагоцела не было отмечено серьезных нежелательных реакций. За весь период наблюдения и лечения симптомы простуды и ОРВИ в группе комбинированной терапии не встречались ни в одном случае по сравнению с группой монотерапии;
- изменение качества жизни пациентов с ПГ основной группы и группы сравнения характеризовались положительной динамикой: повышением качества жизни, улучшением приверженности терапии, увеличением физической и психической активности.

Таким образом, установлены достоверные преимущества комбинированной терапии ВЦ и Кагоцелом обострений *herpes simplex* оролабиальной и генитальной локализаций. Включение Кагоцела в комплексную терапию *herpes simplex* было основано на опыте многолетней реальной клинической практики, где препарат при его применении показал свою эффективность и безопасность: Кагоцел не только предупреждает развитие осложнений основного заболевания, но и способствует предотвращению иммунной дисфункции, что в совокупности ведет к повышению качества жизни пациентов, сохранению их активной работоспособности и социальной адаптации.

Для более глубокого понимания и патогенетического подтверждения влияния комбинированной терапии у пациентов с ПГ целесообразно проведение более масштабных клинико-иммунологических исследований с учетом гематологических, иммунологических, молекулярно-биологических и вирусологических показателей.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

## Литература/References

1. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010; 4: 4–10 [Briko N.I., Pokrovskii V.I. Globalization and an epidemic process // Epidemiologia i infeksionnye bolezni. – 2010; 4: 4–10 (in Russ.)].

2. Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем // Детские инфекции. – 2005; 4 (1): 11–21 [Ataullakhanov R.I., Gintsburg A.L. Immunitet i infektsiia: dinamichnoe protivostoianie zhivykh system // Detskie infektsii. – 2005; 4 (1): 11–21 (in Russ.)].
3. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014; 3: 35–40 [Vikulov G.Kh. Human herpesvirus infections in the new millennium: dassification, epidemiology, and sociomedical importance // Epidemiologiia i infektsionnye bolezni. – 2014; 3: 35–40 (in Russ.)].
4. Moustafa A., Xie C., Kirkness E. et al. The blood DNA virome in 8,000 humans // PLoS Pathog. – 2017; 13 (3): e1006292.
5. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в XXI веке: принципы диагностики и терапии // Доктор.Ру. – 2015; 7 (108): 34–8 [Vikulov G.Kh. Human Herpes-Virus Infections in XXI Century: Principles of Diagnosis and Treatment // Doktor.Ru. – 2015; 7 (108): 34–8 (in Russ.)].
6. Халдин А.А., Баскакова Д.В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса // Consilium Medicum. – 2007; 9 (1): 22–5 [Khalidin A.A., Baskakova D.V. Epidemiologicheskie aspekty zabozevaniy, vyzyvayemykh virusom prostogo gerpesa // Consilium Medicum. – 2007; 9 (1): 22–5 (in Russ.)].
7. Львов Н.Д. Герпесвирусы человека. Рук-во по вирусологии. Под ред. акад. Д.К. Львова / М., 2013 [L'vov N.D. Gerpesvirusy cheloveka. Ruk-vo po virusologii. Pod red. akad. D.K. L'vova / M., 2013 (in Russ.)].
8. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Рук-во для врачей / СПб: СпецЛит, 2013 [Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Gerpesvirusnye infektsii cheloveka. Ruk-vo dlia vrachei / SPb: SpetsLit, 2013 (in Russ.)].
9. Викулов Г.Х. Клинико-иммунологическая характеристика герпесвирусных инфекций у лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора в отдаленном после облучения периоде. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009 [Vikulov G.Kh. Kliniko-immunologicheskaiia kharakteristika gerpesvirusnykh infektsii u lits, podvergavshikhsia vozdeistviu radiatsionnogo faktora v otдалennom posle oblucheniiia periode. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2009 (in Russ.)].
10. Викулов Г.Х. Клинические особенности и возможности современной иммунотерапии и потенцирования этиотропного лечения оролабиального герпеса // Справочник поликлинического врача. – 2018; 5: 39–44 [Vikulov G.Kh. Clinical aspects and the approaches of modern immunotherapy and potentiation of etiotropic treatment of orolabial herpes // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. – 2018; 5: 39–44 (in Russ.)].
11. Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций. Инструменты для практикующих врачей // Клин. дерматол. и венерол. – 2015; 5: 104–14 [Vikulov G.Kh. Immunological Aspects of Herpesvirus Infections // Klin. dermatol. i venerol. – 2015; 5: 104–14 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/klindermat2015145104-114.
12. Халдин А.А. Международная конференция по герпесвирусным инфекциям: междисциплинарные аспекты. Устный доклад. Сочи, 2016 [Khalidin A.A. Mezhdunarodnaia konferentsiia po gerpesvirusnym infektsiiam: mezhdistsiplinarnye aspekty. Ustnyi doklad. Sochi, 2016 (in Russ.)].
13. Jie Zhang, Huan Liu, Bin Wei. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection // J. Zhejiang Univ. Sci. B. – 2017; 18 (4): 277–88. DOI: 10.1631/jzus.B1600460.
14. European guideline for the management of genital herpes, IUSTI 2010, 2017.
15. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих / М., 2014 [Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. 4-e izd. Pod red. V.N. Serova, G.T. Sukhikh / M., 2014 (in Russ.)].
16. Клинические рекомендации. Простой герпес у взрослых. Национальное научное общество инфекционистов (ННОИ) / М., 2014 [Klinicheskie rekomendatsii. Prostoi herpes u vzroslykh. Natsional'noe nauchnoe obshchestvo infektsionistov (NNOI) / M., 2014 (in Russ.)].
17. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным простым герпесом. Международная ассоциация специалистов по инфекционным болезням (МАСОИ) / М., 2016 [Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoi pomoshchi vzroslym bol'nym prostym gerpesom. Mezhdunarodnaya assotsiatsiya spetsialistov po infektsionnym boleznyam (MASOI) (in Russ.)].
18. Булгакова В.А. К вопросу применения иммуномодуляторов в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций у детей // Мед. совет. – 2016; 17: 56–61 [Bulgakova V.A. On issue of immune modulators application in therapy and prevention of respiratory viral infections in children // Med. sovet. – 2016; 17: 56–61 (in Russ.)].
19. Караулов А.В., Калужин О.В. Иммуноотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы // Тер. арх. – 2013; 85 (11): 100–8 [Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects // Ter. arkh. – 2013; 100–8 (in Russ.)].
20. Викулов Г.Х., Шульженко А.Е., Тутушкина Т.В. Герпетические инфекции у человека: настоящее и будущее // Трудный пациент. – 2003; 1 (4): 6–15 [Vikulov G.Kh., Shul'zhenko A.E., Tutushkina T.V. Gerpetcheskie infektsii u cheloveka: nastoyashchee i budushchee // Trudnyi patsient. – 2003; 1 (4): 6–15 (in Russ.)].
21. Тутушкина Т.В., Шульженко А.Е., Наровлянский А.Н. и др. Терапия Кагоцелом генитальной хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции // Цитокины и воспаление. – 2005; 4 (2) 6: 59–65 [Tutushkina T.V., Shul'zhenko A.E., Narovlyanskii A.N. i dr. Kagocel treatment of patients with recurrent genital herpes infection // Tsitokiny i vospalenie. – 2005; 4 (2) 6: 59–65 (in Russ.)].
22. Гуськова Т.А., Бабаченко И.В., Боровская Т.Г. и др. Кагоцел в педиатрии. К вопросу о репродуктивной безопасности / М.: МИА, 2018 [Gus'kova T.A., Babachenko I.V., Borovskaya T.G. i dr. Kagotsel v pediatrii. K voprosu o reproduktivnoi bezopasnosti / M.: MIA, 2018 (in Russ.)].
23. Верлан Н.В. Использование интерферонов: иммунологические и клинические аспекты // Цитокины и воспаление. – 2016; 15 (1): 12–21 [Verlan N.V. Use of interferons: immunological and clinical aspects // Tsitokiny i vospalenie. – 2016; 15 (1): 12–21 (in Russ.)].
24. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: New Classes of Antimicrobials, National Academy of Sciences, USA, 2006.
25. Кагоцел®. Инструкция по медицинскому применению [Kagocel®. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russ.)]. Источник/Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=91c34441-e4a8-4d50-b1bd-03a3bc8e3523&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=91c34441-e4a8-4d50-b1bd-03a3bc8e3523&t=)
26. Валвир. Инструкция по медицинскому применению [Valvir. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russ.)]. Источник/Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7c0a88cd-5fb7-4691-a04d-3128f0df7a48&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7c0a88cd-5fb7-4691-a04d-3128f0df7a48&t=)

## COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY OF HERPES SIMPLEX

G. Vikulov<sup>1,2</sup>, PhD, MD; S. Voznesenskiy<sup>2</sup>, PhD, MD, Associate Professor  
<sup>1</sup>Scientific Information Center for Prevention and Treatment of Viral Infections, Moscow  
<sup>2</sup>Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

The article describes the current aspects of epidemiology and treatment of herpes simplex. Results of non intervention scientific research combination therapy herpes simplex among adult patients are described. The advantages of antiviral herpes simplex therapy with inclusion of Kagocel are demonstrated.

**Key words:** infection diseases, herpes, herpes simplex, orolabial herpes, cold sores, oral ulcers, treatment of herpes, antiviral therapy, immunotherapy of herpes, combination therapy of herpes simplex, Kagocel, Valaciclovir.

**For citation:** Vikulov G., Voznesenskiy S. Combination antiviral therapy of herpes simplex // Vrach. – 2019; 30 (5): 27–34. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-05>