



Лекция

Роль препарата Кагоцел® в лечении рецидивирующих герпесвирусных инфекций

Ю.Э. Доброхотова¹, И.Н. Кононова^{1✉}, Т.А. Огурцова²¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;²ГБУЗ «Екатеринбургский клинический Перинатальный центр», Екатеринбург, Россия

✉irkonmed@mail.ru

Аннотация

В статье представлен краткий обзор концептуального подхода к лечению генитальных герпесвирусных инфекций, обзор исследований по применению индуктора интерферонов Кагоцел® при комплексной терапии генитального герпеса, продемонстрированы клинические наблюдения пациентки с рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекцией, пациентки с обострением генитальной герпесвирусной инфекции, трудно поддающейся стандартной терапии, пациентки с генитальным герпесом, слабо купируемым ациклическими нуклеозидами.

Ключевые слова: рецидивирующие генитальные герпесвирусные инфекции, индукторы интерферона, Кагоцел.**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Кононова И.Н., Огурцова Т.А. Роль препарата Кагоцел® в лечении рецидивирующих герпесвирусных инфекций. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (9): 99–106. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00487

Lecture

Role of Kagocel® in the treatment of recurrent herpes virus infections

Yuliya E. Dobrokhotova¹, Irina N. Kononova^{1✉}, Tatiana A. Ogurtsova²¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russia

✉irkonmed@mail.ru

Abstract

The article provides a brief overview of the conceptual approach to the treatment of genital herpesvirus infections, a review of studies on the use of the interferon inducers Kagocel® in complex therapy of genital herpes, demonstrates clinical observations of a patient with recurrent genital herpesvirus infection, a patient with an exacerbation of genital herpesvirus infection that is difficult to respond to standard therapy, a patient with genital herpes, poorly controlled by acyclic nucleosides.

Key words: recurrent genital herpesvirus infections, interferon inducers, Kagocel.**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Kononova I.N., Ogurtsova T.A. Role of Kagocel® in the treatment of recurrent herpes virus infections. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (9): 99–106 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00487

Введение

Герпесвирусные инфекции занимают лидирующие по распространенности позиции, поражают до 65–70% пациенток репродуктивного возраста, со значительным ростом за последние 20 лет, имеют междисциплинарную медико-социальную и репродуктивную значимость благодаря патоморфозу клинической картины с поражением репродуктивных органов [1]. Особенностью герпесвирусов является способность к инфицированию, суперинфицированию и аутоинфицированию, а также способность переходить из латентного состояния в форму, контагиозную для окружающих вне зависимости от наличия клинических проявлений [2]. Из особенностей герпесвирусной инфекции следует отметить пожизненную персистенцию в паравертебральных ганглиях нервной системы, протекающая инapparантно как латентная вирусная инфекция у 70–100% населения, с периодической манифестацией

клинических проявлений в 15% случаев [3]. Активации герпесвирусов и возникновению рецидивирования вирусных заболеваний репродуктивного тракта (вульвитов, вагинитов, экзо- и эндоцервицитов, эндометритов и т.д.) способствует иммуносупрессия, возникающая на фоне реплицирующихся вирусов герпеса, обладающих уникальной способностью вырабатывать белки, блокирующие рецепторы 1 и 2-го классов системы HLA с поражением системы специфического иммунного ответа [4]. На этом фоне происходит активное размножение цервик-вагинальной условно патогенной микрофлоры, в свою очередь, усиливающей локальную иммуносупрессию и, в совокупности, способствующей возникновению воспалительных и неопластических заболеваний репродуктивной системы женщины, приводящих к проблемам репродукции, снижению качества жизни, сексуальным дисфункциям [5]. Доказана патогенетическая роль герпесвирусов в по-

Атипичические формы рецидивирующего течения ГГ <i>Atypical forms of recurrent genital herpes</i>	
Атипичическая форма	Клинические проявления
Диссеминированная	Ряд очагов на отдаленных друг от друга участках
Мигрирующая	Различные локализации высыпаний при новых рецидивах
Геморрагическая	Геморрагический характер везикул
Зостериформная	Высыпания в области проекции нервов, невралгии, мышечные боли
Абортивная	Неполная эволюция высыпаний
Отечная	Папулы имеют отек по периферии
Герпетическая экзема Капоши	Сгруппированные, диссеминированные, эритематозно-папулезные и буллезные элементы с западением в центре, интоксикация

вреждении эндотелия сосудов с развитием осложненных течения беременности, гинекологических заболеваний, предикторная роль в возникновении ряда онкозаболеваний, развитии герпесвируса, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, развитии гемофагоцитарного синдрома, развитии синдрома хронической усталости и преждевременного старения, рассеянного склероза, энцефалитов, лимфом [6].

Генитальный герпес (ГГ) – хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, преимущественно передаваемое половым путем, обусловленное вирусом простого герпеса (ВПГ) II и/или I типа, обладающего тканевым тропизмом к эпителиальным и нервным клеткам с полиморфизмом клинических проявлений и неэффективностью противогерпетического иммунитета благодаря его персистенции в виде субвирусных структур – ДНК-белкового комплекса [7].

Клинические формы генитального герпеса. Клинические формы ГГ могут быть в виде первичного клинического эпизода первичного ГГ, первого клинического эпизода при существующем ГГ и рецидивирующего ГГ. В свою очередь, рецидивирующий ГГ может проявляться в виде клинически выраженной формы, субклинической формы, бессимптомной формы и атипичической формы [8]. Клинически выраженная форма возникает у иммунокомпетентных пациенток, а также на фоне стресса, переохлаждения, менструального цикла, характеризуется частыми рецидивами (3–10 в год) с продолжительностью эпизодов 5–7 дней, с контаминацией вируса до 4 дней. Субклиническая форма встречается у 44,7% пациенток. При этом пузырьковые высыпания отсутствуют, пациентки жалуются на жжение, зуд, рези при мочеиспускании. Объективно: имеются признаки воспалительной реакции в виде отека, эритемы, микротрещин. В таких случаях в диагностике важно обнаружение ДНК или антигена ВПГ в эпителиальных клетках мочеполювых органов. Бессимптомная форма встречается у 2,2% пациенток, при этом

отсутствуют жалобы и клинические проявления. Следует отметить возможность наличия атипичической формы рецидивирующего течения, характеризующаяся целым рядом клинических проявлений (см. таблицу).

Выделяют четыре последовательные стадии клинических проявлений заболевания: эритематозную, везикулезную, корковую, клинического выздоровления. У большинства больных рецидивы ГГ возникают под воздействием провоцирующих факторов, таких как психоэмоциональное перенапряжение, стресс, переутомление, гормональный дисбаланс, дефицит микроэлементов, витаминов [9].

Диагностика ГГ. Золотым стандартом диагностики является молекулярно-биологическая детекция с постановкой полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. При рецидивирующих формах типичного ГГ диагноз устанавливается на основании клинических проявлений. Поскольку выделение ВПГ является периодическим, тестирование мазков у бессимптомных пациентов не рекомендуется для рутинной диагностики, так как маловероятно, что оно даст подтверждение статуса носителя. Серологическое тестирование не рекомендуется рутинно у бессимптомных пациентов на наличие рецидивирующих или атипичных заболеваний половых органов в анамнезе при отрицательных методах прямого выявления вирусов. Оценка иммунного статуса в рутинной практике не проводится [10].

Лечение рецидивирующих герпесвирусных инфекций. Лечение ГГ, согласно Федеральным клиническим рекомендациям, предусматривает применение аналогов нуклеозидов по стандартным схемам с учетом клинической формы заболевания [11, 12]. Показания к назначению супрессивной терапии:

- тяжелое, с частыми рецидивами (более 6 раз в год) и осложнениями, течение заболевания;
- тяжелые продромальные симптомы;
- выраженная иммуносупрессия;
- нарушение психоэмоционального состояния в связи с возможностью передачи ВПГ [13].

Однако терапия ациклическими нуклеозидами не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту и тяжесть развития рецидивов в последующем. Глобальная резистентность бактериальных и вирусных инфекций к стандартной терапии, значительный рост ацикловирустойчивых штаммов ВПГ, присоединение других типов представителей семейства на фоне иммунных дисфункций, антигенная вариабельность герпесвирусов способствуют частому рецидивированию генитальных герпесвирусных инфекций, что создает предпосылки для оптимизации терапии [14]. Следует учесть и то, что синтетические нуклеозиды способствуют элиминации лишь реплицирующихся вирусов, но не имеют влияния на иммунную систему, и на вирусы, находящиеся в латентном состоянии [15]. Также значимым фактором для реализации вирусных инфекций является наличие у пациенток генетически наследуемых или эпигенетически приобретенных особенностей эпителиальных рецепторов к иммунокомпетентным

клеткам [16]. Поэтому иммуномодуляторы или индукторы интерферонов являются патогенетически обоснованными в комплексном лечении генитальных герпесвирусных инфекций, в сочетании со стандартными противовирусными препаратами, что предопределено существенной доказательной базой и включено в протоколы и клинические рекомендации по лечению ГГ [17–19].

Выбор иммуномодуляторов / индукторов интерферонов для лечения герпесвирусных инфекций основан на первичной индукции системы эндогенных интерферонов как основы противовирусного иммунитета, первой линии защиты от вирусной инфекции путем блокады синтеза вирусспецифических белков и нарушении репродукции вирусов, на фоне доказанных исследованиями значительных нарушений IFN-статуса пациентов с ГГ в анамнезе [20]. На фоне терапии индуцированные интерфероны активируют макрофаги, цитотоксические Т-клетки, антителообразующие В-клетки, естественные киллеры, осуществляя противовирусную защиту и стабилизацию иммунного статуса в комплексе с другими цитокинами, гормонами и нейромедиаторами [21].

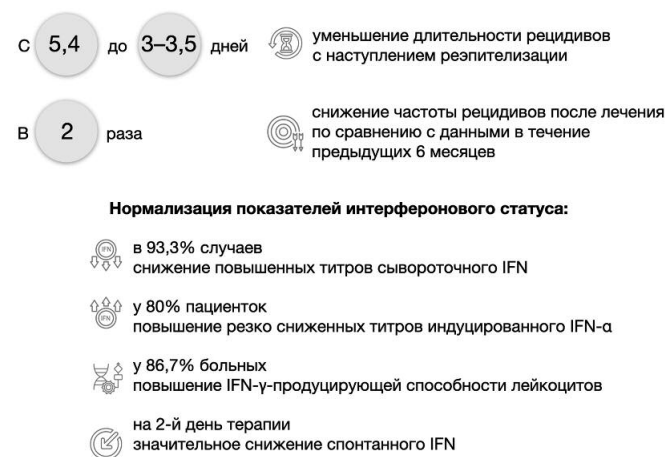
При анализе иммуномодуляторов / индукторов интерферонов выявлено, что препараты растительного происхождения имеют преимущества перед рекомбинантными интерферонами благодаря натуральным компонентам с высоким химиотерапевтическим индексом, отсутствием антигенности и побочных эффектов, невысокими дозами введения для достижения терапевтической концентрации, отсутствием поликлональной стимуляции иммунцитов [22].

Роль препарата Кагоцел® в лечении герпесвирусных инфекций (краткий обзор доклинических и клинических исследований)

К индукторам интерферонов растительного происхождения относится отечественный противовирусный препарат Кагоцел®, являющийся гетероцепным полимером, синтезированным на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного полифенола госсипола, выделенного из хлопчатника. Кагоцел® стимулирует образование позднего интерферона (IFN-α и IFN-β) во всех иммунокомпетентных клетках, включая эндотелиальные клетки, что является важным при ГГ. Прием одной дозы Кагоцела приводил к значительному улучшению интерферонового статуса уже через 48 ч и сохранялся до 4–5 сут [23]. Противопоказаниями являются: повышенная индивидуальная чувствительность к препарату, беременность, лактация, детский возраст до 3 лет, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Оптимальным является включение препарата в терапию не позднее четвертого дня от начала заболевания или обострения рецидивирующего процесса, что способствует уменьшению частоты рецидивов и демонстрирует более высокую клиническую эффективность [24].

Рис. 1. Результаты добавления препарата Кагоцел® в схемы терапии ВПГ совместно с базисной терапией синтетическими нуклеозидами [27].

Fig. 1. Outcomes of adding Kagocel® to the treatment regimens for herpes simplex virus along with the synthetic nucleoside analogue backbone therapy [27].



Безопасность препарата Кагоцел® и отсутствие репродуктивной токсичности представлена в ряде экспериментальных доклинических исследований (в НИИ токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов ФМБА, в НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, в ФГУП «Центр по химии лекарственных средств ВНИХФИ», 2006 г.). Многоцентровые слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования проводились на клинических базах НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА», ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» с участием 2 тыс. пациентов различного возраста, включая детей с 2 лет. Нежелательных явлений, токсических и аллергических реакций на Кагоцел® при его применении в ходе клинических исследований не выявлено. Препарат разрешен к применению с 3 лет [25].

В 2016 г. опубликованы результаты международного проспективного исследования с участием 17 266 взрослых пациентов из 262 медицинских центров по лечению гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [26].

Применение препарата Кагоцел® с доказательной клинической базой в терапии ВПГ совместно с базисной терапией синтетическими нуклеозидами представлено в научных публикациях с 2006 г. (рис. 1) [27].

В последующем с 2007 по 2019 г. было проведено еще семь клинических пострегистрационных исследований эффективности и безопасности препарата Кагоцел® для терапии герпеса 1-го и 2-го типа с участием 414 взрослых пациентов в условиях как монотерапии, так и в комбинации с базисной терапией ациклическими нуклеозидами, с наиболее высокой клинической эффективностью при использовании комбинированной тера-

Рис. 2. Итоги совместного применения противовирусного препарата Кагоцел® совместно с базисной терапией синтетическим нуклеозидом ацикловиром для терапии герпеса 1-го и 2-го типа [28, 29].

Fig. 2. Outcomes of the combined use of the Kagocel® antiviral and backbone therapy with the Acyclovir synthetic nucleoside analogue for treatment of herpes simplex type 1 and 2 [28, 29].

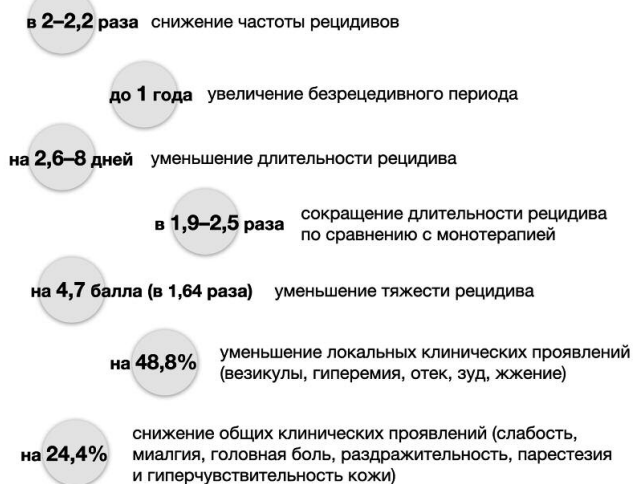
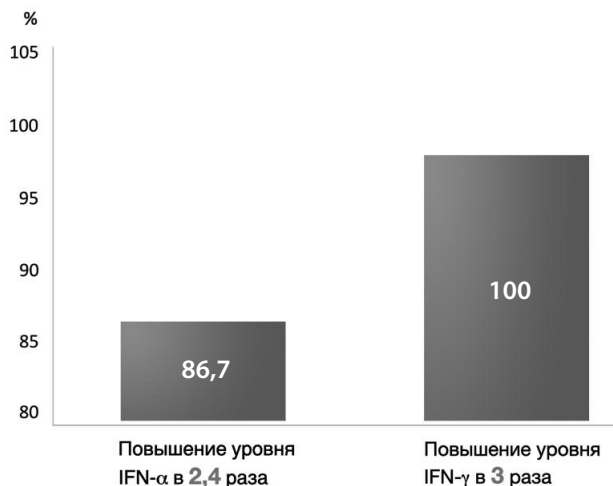


Рис. 3. Нормализация показателей расширенного IFN-статуса.

Fig. 3. Normalization of the extended IFN status indicators.



пии. Во всех публикациях подтверждена безопасность препарата, отсутствие аллергических реакций и побочных эффектов, что способствовало высокой приверженности комплексной терапии с применением Кагоцела.

Достоинство представлены результаты совместного применения противовирусного препарата Кагоцел® с базисной терапией синтетическим нуклеозидом ацикловиром для терапии герпеса 1-го и 2-го типа (рис. 2) [28, 29].

Согласно данным И.Н. Зуйковой и соавт. (2014), А.А. Халдина и соавт. (2011), комбинированная терапия привела к нормализации показателей иммунограммы, преимущественной выработке цитокинов Th-1 клеток и нормализации показателей расширенного IFN-статуса: уровня IFN-α – у 86,7% пациентов в 2,4 раза, уровня IFN-γ – у 100% пациентов в 3 раза (рис. 3).

По результатам исследований И.Н. Зуйковой, А.Е. Шульженко и соавт. (2014) комбинированная те-

Рис. 4. Результаты назначения комбинированной терапии валацикловиром и Кагоцелом у 45 пациентов с тяжелым течением герпесвирусной инфекции (Г.Х. Викулов и соавт.) [34, 35].

Fig. 4. Outcomes of prescribing combined therapy with Valacyclovir and Kagocel in 45 patients with severe herpesvirus infection (G.H. Vikulov et al.) [34, 35].

- достоверное сокращение частоты рецидивов и частоты «подсыпаний» простого герпеса
- достоверное снижение частоты выявления ДНК HSV1 и HSV2
- сокращение частоты рецидивирования простого герпеса в **4,3** раза
- положительно влияние на Т-клеточное звено иммунного статуса, а именно – восстановление содержания уровня CD3+CD4+-Т-лимфоцитов (согласно оценке результатов иммунного статуса методом проточной лазерной цитофлуориметрии)
- положительные изменения в качестве жизни пациентов (физическая и психическая активность)
- позитивное влияние на приверженность пациентов к соблюдению необходимой длительной противовирусной терапии
- отсутствие нежелательных явлений, лучшая переносимость комбинированной терапии

рапия привела к достоверному увеличению чувствительности пациентов к индукторам IFN in vitro после лечения, что дало возможность при необходимости продолжить терапию в фазе ремиссии поддерживающими дозами препарата с отсутствием побочных эффектов [30–33]. Аналогичные результаты получены группой исследователей Научного информационного центра по профилактике и лечению вирусных инфекций под руководством Г.Х. Викулова (рис. 4). Сочетанное применение валацикловира с препаратом Кагоцел® не только предупреждало развитие осложнений основного заболевания, но и способствовало значительному уменьшению клинических признаков иммунной дисфункции, что в совокупности привело к повышению качества жизни пациентов, сохранению их активной работоспособности и социальной адаптации [34, 35].

Клиническое наблюдение 1

Пациентка К.И.Р., 32 лет, обратилась на прием в амбулаторно-поликлиническое отделение городского Перинатального центра г. Екатеринбурга с жалобами на зуд, жжение, боли, высыпания в области вульвы, появившиеся два дня назад после переохлаждения. Впервые высыпания, зуд и жжение появились 8 лет назад, когда после обследования в материале из везикул был выявлен ВПГ 2-го типа и поставлен диагноз «генитальная герпесвирусная инфекция, первичный эпизод». Пациентке назначен курс ациклических нуклеозидов валацикловир 500 мг 2 раза в день. На фоне лечения симптоматика исчезла. С тех пор пациентка отмечает рецидивирование генитальной герпесвирусной инфекции с регулярностью 7–8 раз в год, чаще возникающее перед менструацией или после переохлаждения. При появлении высыпаний и зуда принимает валацикловир в дозировке 500 мг 2 раза в день, с эффектом. Однако

отмечает за последние полгода более частые обострения.

Из гинекологического анамнеза: менструации с 13 лет, умеренные, по 4 дня через 26 дней, регулярные, последняя менструация 3,5 нед назад. В анамнезе хронический сальпингоофорит 2 года, хронический кандидозный вульвовагинит с обострениями 3–4 раза в год, по поводу которого принимала локальную противокандидозную терапию.

Из акушерского анамнеза: 2 беременности (1 срочные роды без осложнений, 1 медицинский аборт в сроке 5 нед методом вакуум-экстракции).

Из соматического анамнеза: частые простудные заболевания, ОРВИ 4–5 раз в год.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожа и слизистые нормальной окраски, язык влажный, обложен беловатым налетом; живот не вздут, мягкий, безболезненный; артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт. ст., Ps – 78 уд/мин, ритмичный, температура тела (Т) – 37,0 °С.

Гинекологическое обследование. При осмотре половых органов имеется гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек вульвы, влагалища, единичные везикулы полициклической фестончатой формы с прозрачным содержимым. В зеркалах: шейка матки гиперемирована, выделения из цервикального канала слизисто-гнойные, в небольшом количестве. При пальпации: шейка матки обычной консистенции, движения за шейку матки безболезненные, тело матки в *anteflexio versio*, плотное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не увеличены, безболезненные, своды свободные.

При лабораторном обследовании. Общий анализ крови: лейкоциты – $6,58 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 4,92%, СОЭ – 5,7 мм/ч, С-реактивный белок – 18,34 мг/л. Общий анализ мочи без особенностей. ПЦР на ВПГ 2: обнаружена. Бактериоскопия вагинального мазка: лейкоциты 30–40 в поле зрения, нити мицелия, единичные лактобактерии. Культуральное исследование вагинального содержимого: выявлены *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* группы В, *Escherichia coli*.

Ультразвуковое исследование органов малого таза: без особенностей.

Диагноз после обследования: рецидивирующая генитальная герпесвирусная инфекция, смешанный вульвовагинит, экзоцервицит.

Для оптимизации лечения назначен валацикловир 500 мг 2 раза в день per os 10 дней в сочетании с индуктором интерферонов препаратом Кагоцел® по 2 таблетки 3 раза в день длительностью 5 дней, учитывая, что снижение межрецидивного периода связано с подавлением герпесвирусами интерфероновой реакции лейкоцитов. Поскольку при ГТ способность лимфоцитов синтезировать IFN- γ , фибробластов – IFN- β на локальном уровне значительно снижена (в 10–20 раз), нарушение колонизационной резистентности может приводить к активации условно патогенной микробиоты [36], что и способствовало в нашем клиническом случае развитию смешанного вульвовагинита и цервицита.

Для подавления бактериальной флоры была назначена локальная терапия комбинированным препаратом с антибиотиком на 7 дней.

Результаты после проведенного лечения (через 10 дней после начала терапии): пациентка жалоб не предъявляет. Выделения, зуд и жжение прекратились на 2-й день после лечения. Боль исчезла через 8 ч после начала лечения. При гинекологическом осмотре: слизистая вульвы и влагалища физиологической окраски, единичные везикулы в стадии заживления. В зеркалах: шейка матки чистая, имеются незначительные очаги гиперемии. При динамическом наблюдении безрецидивный период составил 8 мес.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Т.Л.Н., 28 лет, обратилась на прием в амбулаторно-поликлиническое отделение городского Перинатального Центра г. Екатеринбурга с жалобами на зуд, боли во влагалище, появившиеся 2 нед назад после стрессового воздействия. Наблюдается у дерматовенеролога в течение 3 лет с диагнозом: генитальная герпесвирусная инфекция, частые обострения. Принимает супрессивную терапию: валацикловир 500 мг 2 раза в день в течение 4 мес. На фоне супрессивной терапии обострений герпесвирусной инфекции не наблюдалось. После стрессового воздействия вновь появился зуд, жжение, боли во влагалище, не купируемые приемом валацикловира.

Из гинекологического анамнеза: менструации с 12 лет, умеренные, по 3 дня через 28 дней, регулярные, последняя менструация 2 нед назад. Из акушерского анамнеза: 4 беременности (1 срочные роды без осложнений, 3 медицинских аборта в сроке 8–10 нед методом кюретажа, последний – 2 года назад). Из соматического анамнеза: хронический холецистит в стадии ремиссии.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожа и слизистые нормальной окраски, язык влажный, обложен беловатым налетом, живот не вздут, мягкий, безболезненный. АД – 115/65 мм рт.ст., Ps – 76 уд/мин, ритмичный, Т – 36,8 °С.

Гинекологическое обследование. При осмотре половых органов имеется гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек влагалища, множественные везикулы с прозрачным содержимым. В зеркалах: шейка матки чистая, выделения из цервикального канала слизистые, в небольшом количестве. При пальпации: шейка матки обычной консистенции, движения за шейку матки безболезненные, тело матки в *anteflexio versio*, плотное, безболезненное при пальпации. Придатки справа не увеличены, безболезненные, своды свободные, слева отмечается тяжесть и незначительная болезненность в области придатков.

При лабораторном обследовании. Общий анализ крови: лейкоциты – $7,25 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 3,84%, СОЭ – 4,2 мм/ч. Общий анализ мочи: без особенностей. ПЦР на ВПГ 2: обнаружена. Бактериоскопия вагинального мазка: лейкоциты – 10–15 в

поле зрения, единичные лактобактерии. Культуральное исследование: микрофлора не выявлена.

Диагноз: обострение хронической генитальной герпесвирусной инфекции.

Учитывая, что на фоне супрессивной терапии ациклическими нуклеозидами после стрессовой ситуации возникло обострение хронической генитальной герпесвирусной инфекции, назначена иммуномодулирующая терапия препаратом Кагоцел® в суточной дозе 72 мг по 2 таблетки 3 раза в день 5 дней. Назначение обосновано хронической стресс-индуцированной иммунной дисфункцией с подавлением интерфероногенеза [37], что в данном клиническом случае доказывается не купируемым ациклическими нуклеозидами обострением ГГ. На этом фоне именно стимуляция недостающих интерферонов является патогенетически оправданным назначением.

Результаты после проведенного лечения (через 12 дней после начала терапии): пациентка жалоб не предъявляет. Выделения, зуд и жжение прекратились на 2-й день после лечения. Боль исчезла в первые сутки после начала лечения. При гинекологическом осмотре: слизистая вульвы и влагалища физиологической окраски, чистая. При динамическом наблюдении безрецидивный период составил 1 год.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Т.А.Н., 22 лет, обратилась на прием в женскую консультацию с жалобами на зуд, боли во влагалище. Считает себя больной 1,5 мес, когда после смены полового партнера впервые появились высыпания на половых органах, зуд и жжение во влагалище. После обследования поставлен диагноз: первичная генитальная герпесвирусная инфекция. Назначен ацикловир 200 мг 5 раз в день в течение 7 дней, со слабым эффектом. После менструации вновь появились зуд, жжение, боли во влагалище. Назначен валацикловир по 500 мг 2 раза в день 10 дней, со слабым эффектом. Сохранялся дискомфорт во влагалище, небольшие боли. После полового контакта клинические проявления герпесвирусной инфекции повторились, назначен фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в день 10 дней. После последней менструации вновь появилось жжение, зуд во влагалище, высыпания на вульве. Vegetарианка в течение 1 года.

Из гинекологического анамнеза: менструации с 13 лет, умеренные, по 4 дня через 28 дней, регулярные, последняя менструация 3 дня назад. Из акушерского анамнеза: беременностей не было. Из соматического анамнеза: частые ОРВИ, более 4 раз в год.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожа и слизистые нормальной окраски, язык влажный, чистый; живот мягкий, безболезненный. АД – 110/70 мм рт. ст., Ps – 78 уд/мин, ритмичный, T – 36,6 °C.

Гинекологическое обследование. При осмотре половых органов имеется гиперемия и отечность слизистых

оболочек влагалища, единичные везикулы с прозрачным содержимым, эрозии, покрытые сероватым налетом. В зеркалах: шейка матки чистая, выделения из цервикального канала слизистые, в небольшом количестве. При пальпации: шейка матки обычной консистенции, движения за шейку матки безболезненные, тело матки в *anteflexio versio*, плотное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не увеличены, безболезненные, своды свободные.

При лабораторном обследовании. Общий анализ крови: лейкоциты – $5,14 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 4,88 %, СОЭ – 2,2 мм/ч. Общий анализ мочи – без особенностей. ПЦР на ВПГ 2: обнаружена. Бактериоскопия вагинального мазка: лейкоциты 10–15 в поле зрения, единичные лактобактерии. Культуральное исследование: микрофлора не выявлена.

Диагноз: обострение хронической генитальной герпесвирусной инфекции.

Учитывая низкую клиническую эффективность после приема ациклических нуклеозидов, назначена иммуномодулирующая терапия индуктором интерферонов препаратом Кагоцел®, в дозе 24 мг 3 раза в день в течение 5 дней. Назначение обосновано иммунной дисфункцией на фоне вегетарианства. Поскольку интерфероногенез является важнейшим фактором борьбы с герпесвирусными инфекциями, стимуляция интерферонов является патогенетически оправданным назначением.

Результаты после проведенного лечения (через 10 дней после начала терапии): пациентка жалоб не предъявляет. Выделения, зуд и жжение прекратились на 4-й день после лечения. Боль исчезла через 8 ч после начала лечения. При гинекологическом осмотре: слизистая вульвы и влагалища физиологической окраски, чистая. При динамическом наблюдении безрецидивный период составил 5 мес. Даны рекомендации по изменению пищевого рациона, консультации психолога, нутрициолога.

Заключение

Рецидивирующий ГГ является распространенным заболеванием, приводящим к нарушению здоровья пациентки и ее репродуктивной функции, трудно поддающимся стандартной терапии ациклическими нуклеозидами. Терапия препаратом Кагоцел® в сочетании с ациклическими нуклеозидами хронической генитальной герпесвирусной инфекции значительно превосходит клиническую эффективность при монотерапии по данным обзора научной литературы. Представленные в статье клинические примеры иллюстрируют более высокую эффективность лечения, что демонстрирует целесообразность применения данной технологии в клинической практике акушеров-гинекологов и дерматовенерологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR, 2015.
- Cocchio S, Bertonecello C, Baldwin T et al. Self-reported genital warts among sexually-active university students: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2018;18:41.
- Скляр Л.Ф., Просекова Е.В., Чепурнова Н.С., Нагорная А.В. Персистирующие вирусные инфекции: этиология и иммунопатогенез. Владивосток: Медицина ДВ, 2016.
Sklyar L.F., Prosekova E.V., Chepurnova N.S., Nagornaya A.V. Persistent viral infections: etiology and immunopathogenesis. Vladivostok: Medicine DV, 2016 (in Russian).
- Johnston C, Corey L. Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(1):149-61. DOI: 10.1128/CMR.00043-15
- Доброхотова Ю.Э., Кононова И.Н., Карева Е.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии: учебник. Под ред. Ю.Э. Доброхотовой. М.: КНОРУС, 2024.
Dobrokhotova Yu.E., Kononova I.N., Kareva E.N. Infections in obstetrics and gynecology: textbook. Ed. Yu.E. Dobrokhotova. Moscow: KNORUS, 2024 (in Russian).
- Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2014;(3):35-40.
Vikulov G.H. Human herpesvirus infections in the new millennium: classification, epidemiology and medical and social significance. *Epidemiology and infectious diseases.* Current issues. 2014;(3):35-40 (in Russian).
- Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р. и др. Особенности генитального герпеса у женщин. *Гинекология.* 2018; 20(4):55-59.
Dvoryankova E.V., Sakania L.R., Babaev O.R. et al. Features of genital herpes in women. *Gynecology.* 2018; 20(4):55-9 (in Russian).
- Widener RW, Whitley R.J. Herpes simplex virus. *Handb Clin Neurol* 2014;123:251-63. DOI: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00011-0
- Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Генитальный герпес: современные представления и перспективы лечения. *Гинекология.* 2020;22(4): 62-7.
Hryanin A.A., Knorring G.Y. Genital herpes: modern concepts and treatment prospects. *Gynecology.* 2020;22(4):62-7 (in Russian).
- Рахматулина М.Р. Герпесвирусная инфекция: современные подходы к диагностике и терапии. *Акушерство и гинекология.* 2019;11:216-20. DOI: 10.18565/aig.2019.11.216-220
Rakhmatullina M.R. Herpesvirus infection: modern approaches to diagnosis and therapy. *Obstetrics and gynecology.* 2019;11:216-20. DOI: 10.18565/aig.2019.11.216-220 (in Russian).
- Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021. URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/679_1
Anogenital herpetic viral infection. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021. URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/679_1 (in Russian).
- Генитальный герпес. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом. М., 2017.
Genital herpes. Federal clinical guidelines for the management of patients with genital herpes. Moscow, 2017. (in Russian).
- Syllaios A, Davakis S. Herpes Simple Virus proctitis: a diagnostic dilemma between anal disorders. *The Pan African Medical Journal* 2019;33:33. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.33.17292
- Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н. и др. Оптимизация лечения вульвовагинитов у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология.* 2021;(6):146-54. DOI: 10.18565/aig.2021-6.146-154
Kononova I.N., Dobrokhotova Yu.E., Kareva E.N. et al. Optimization of vulvovaginitis treatment in patients with persistent herpesvirus infection. *Obstetrics and gynecology.* 2021;(6):146-54. DOI: 10.18565/aig.2021-6.146-154 (in Russian).
- Орлов Е.В., Котельникова Е.В., Васильев-Ступальский Е.А. и др. Генитальный герпес: эффективность противовирусной терапии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(3): 40-5.
Orlov E.V., Kotelnikova E.V., Vasiliev-Stupalsky E.A. et al. Genital herpes: the effectiveness of antiviral therapy. *Clinical dermatology and venereology.* 2015;14(3):40-5 (in Russian).

16. Happel AU, Varsani A, Balle C et al. The vaginal virome-balancing female genital tract bacteriome, mucosal immunity, and sexual and reproductive health outcomes? *Viruses* 2020;12(8):E832. DOI: 10.3390/v12080832
17. Клиническое руководство по гинекологии. Под ред. Ю.Э. Доброхотовой. М.: Профмедпресс, 2022.
Clinical guide to Gynecology. Edited by Yu.E. Dobrokhotova. Moscow: Profmedpress, 2022 (in Russian).
18. European guideline for the management of genital herpes, IUSTI 2010, 2017, 2023.
19. Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infection and Drug Resistance* 2016;9:129-41. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200259
20. European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2017;28(14):1366-79. DOI: 10.1177/0956462417727194
21. Pietras EM, Saha SK, Cheng G. The interferon response to bacterial and viral infections. *J Endotoxin Res* 2006;12(4):246-50.
22. Zhang J, Liu H, Wei B. 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
23. Оспельникова Т.П., Полонский В.О., Наровлянский А.Н. и др. Эффективность Кагоцела при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(2):74-6.
Ospelnikova T.P., Polonsky V.O., Narovlyansky A.N. et al. The effectiveness of Kagocel in chronic recurrent genital herpes. *Clinical pharmacology and therapy*. 2004;13(2):74-6 (in Russian).
24. Кагоцел®. Инструкция по медицинскому применению. URL: https://www.vidal.ru/drugs/kagocel__8916
Kagocel®. Instructions for medical use. URL: https://www.vidal.ru/drugs/kagocel__8916 (in Russian).
25. Боровская Т.Г. Безопасность отечественного противовирусного препарата Кагоцел. *Терапевтический архив*. 2017;(11):93-9.
Borovskaya T.G. Safety of the domestic antiviral drug Kagocel. *Therapeutic Archive*. 2017;(11):93-9 (in Russian).
26. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE. *Терапевтический архив*. 2016;(11):61-8.
Fazylov V.H., Sitnikov I.G., Silina E.V. et al. Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in routine clinical practice (results of the multicenter international observational study FLU-EE. *Therapeutic Archive*. 2016;(11):61-8 (in Russian).
27. Оспельникова Т.П., Полонский В.О., Наровлянский А.Н. и др. Эффективность Кагоцела при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе. *Медлайн*. 2006;(2-3):39-41.
Ospelnikova T.P., Polonsky V.O., Narovlyansky A.N. et al. The effectiveness of Kagocel in chronic recurrent genital herpes. *Medline*. 2006;(2-3):39-41 (in Russian).
28. Долгих Т.И., Минакова Е.Ю., Запарий Н.С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Кагоцела при лечении пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией. *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение. Герпес*. 2010;(1):15-8.
Dolgikh T.I., Minakova E.Yu., Zaparyi N.S. Clinical and immunological assessment of the effectiveness of Kagocel in the treatment of patients with recurrent herpes infection. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. Application. Herpes*. 2010;(1):15-8. (in Russian).
29. Масюкова С.А., Гладко В.В., Устинов М.В., Егорова Ю.С. Кагоцел в лечении генитального герпеса. *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение. Герпес*. 2006;(2):48-52.
Masyukova S.A., Gladko V.V., Ustinov M.V., Egorova Y.S. Kagocel in the treatment of genital herpes. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. Application. Herpes*. 2006;(2):48-52 (in Russian).
30. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубело Р.В. Индуктор интерферона Кагоцел в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний. *Фарматека*. 2014;(3).
Zuikova I.N., Shulzhenko A.E., Shchubelo R.V. Kagocel interferon inducer in the complex therapy of herpesvirus diseases. *Pharmateca*. 2014;(3). (in Russian).
31. Халдин А.А., Игнатъев Д.В. Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса. *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2011;(2):14-8.
Khalidin A.A., Ignatiev D.V. A new interferon inducer Kagocel in the treatment of herpes simplex. *Dermatovenerology and dermatocosmetology*. 2011;(2):14-8. (in Russian).
32. Гуськова Т.А., Бабаченко И.В., Боровская Т.Г. и др. Кагоцел в педиатрии. К вопросу о репродуктивной безопасности. М.: МИА, 2018.
Guskova T.A., Babachenko I.V., Borovskaya T.G. et al. Kagocel in pediatrics. On the issue of reproductive safety. Moscow: MIA, 2018 (in Russian).
33. Исаков В.А., Гавриш Н.А., Пайкачева Ю.М. Эффективность препарата Кагоцел в терапии рецидивирующего простого герпеса. *Nerra medica nova*. 2010;(2):9-12.
Isakov V.A., Gavrish N.A., Paykacheva Yu.M. The effectiveness of Kagocel in the treatment of recurrent herpes simplex. *Terra medica nova*. 2010;(2):9-12 (in Russian).
34. Видулов Г.Х., Вознесенский С.Л. Комбинированная противовирусная терапия простого герпеса. *Врач*. 2019;30(5):27-34.
Vikulov G.H., Voznesensky S.L. Combined antiviral therapy of herpes simplex. *Doctor*. 2019;30(5):27-34 (in Russian).
35. Видулов Г.Х., Вознесенский С.Л. Комбинированная противовирусная терапия у пациентов с тяжелым течением простого герпеса: клинико-иммунологические особенности и оценка качества жизни. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):79-91.
Vikulov G.H., Voznesensky S.L. Combined antiviral therapy in patients with severe herpes simplex: clinical and immunological features and assessment of quality of life. *Infectious diseases*. 2019;17(4):79-91 (in Russian).
36. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Клиническая иммунология, практическое пособие для врачей. Красноярск: Поликор, 2020.
Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. Clinical immunology, a practical guide for doctors. Krasnoyarsk: Polikor, 2020 (in Russian).
37. Иммуноterapia: руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
Immunotherapy: a guide for doctors. Ed. R.M. Khaitova, R.I. Ataulkhanova, A.E. Shulzhenko. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Кононова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. директора Межрегионального центра дополнительного профессионального образования.
E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

Огурцова Татьяна Александровна – акушер-гинеколог высшей категории, ГБУЗ Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр». E-mail: mail@ekpc.ru; ORCID: 0000-0001-6180-0288

Поступила в редакцию: 03.09.2024

Поступила после рецензирования: 11.09.2024

Принята к публикации: 12.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yuliya E. Dobrokhotova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Irina N. Kononova – Dr. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University; Deputy Director of the Interregional Center for Continuing Professional Education. E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

Tatiana A. Ogurtsova – Obstetrician-gynecologist of the highest category, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center.
E-mail: mail@ekpc.ru; ORCID: 0000-0001-6180-0288

Received: 03.09.2024

Revised: 11.09.2024

Accepted: 12.09.2024