

Исследование эффективности и безопасности применения тилорона в терапии рецидивирующего лабиального герпеса у взрослых

И. В. Сарвилина, доктор медицинских наук

МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону

Ключевые слова: вирус простого герпеса 1-го типа, рецидивирующий простой герпес, комбинированное лечение, противовирусная терапия, иммуностимулирующее действие.

Оралабиальный герпес [1, 2] — это инфекционный процесс на красной кайме и слизистой губ, вызываемый ВПГ-1.

По данным исследований, выполненных в 1999–2004 гг., ВПГ-1 было поражено в среднем 57,7% населения США, у лиц в возрасте 50 лет распространенность вируса ВПГ-1 среди населения США и Канады составила 80–90% [3]. В России ежегодно госпитализируется с ВПГ 2,5 миллиона больных, большее их количество лечится амбулаторно. Рецидивы ВПГ-1 отмечаются от 1 до 12 раз в год. Частота лабиального герпеса увеличивается у детей дошкольного возраста [4].

Сегодня на фармацевтическом рынке России представлено большое количество противовирусных средств (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) [5]. Однако противовирусные средства не обладают иммуностимулирующей фармакологической активностью. В настоящее время медицина располагает новыми знаниями о патогенезе простого рецидивирующего лабиального герпеса, путях распространения ВПГ-1 в популяции; появились доступные для практического здравоохранения методы диагностики герпеса, разработаны новые противовирусные лекарственные препараты и комплексные методы его медикаментозного лечения. Существенную трудность представляют недостаточная грамотность населения, что приводит к позднему обращению больных к врачу, а также пассивность врачей и недооценка ими важности проблемы лабиального герпеса.

Целью настоящей работы было исследование эффективности и безопасности применения Амиксина (активное вещество — тилорон) у пациентов с рецидивирующим лабиальным герпесом в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии с ацикловиром.

Материалы и методы исследования

Пострегистрационное проспективное клиническое исследование проводилось в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ № 42–511–99 от 29.12.98 г.), «Положением о порядке проведения экспертизы эффективности и безопасности лекарственных средств» (№ 291-22/81 от 04.11.99 г.), Приказом № 103 «О порядке принятия решения о проведении клинических исследований лекар-

ственных средств» (от 24.03.2000 г.). Исследование выполнено в соответствии с принципами Декларации Хельсинки/Токио/Венеция/Гонконг/Вашингтон/Эдинбург/Сеул (1964–2008 гг.).

В исследование было включено (1-й день исследования) 60 пациентов с клинически верифицированным диагнозом «рецидивирующий простой лабиальный герпес» в возрасте старше 18 лет. Все пациенты с диагнозом «рецидивирующий простой лабиальный герпес» были рандомизированы на 4 исследуемые группы: I исследуемая группа (15 человек), получавшая в период обострения Амиксин по 125 мг (1 таблетка) однократно на 1-й, 2-й; 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й и 18-й дни от начала лечения; II исследуемая группа (15 человек), получавшая в период обострения ацикловир (5% мазь) местно на пораженные участки красной каймы губ и слизистой в течение 7 дней; III исследуемая группа (15 человек), получавшая в период обострения комбинацию Амиксина по 125 мг (1 таблетка) однократно на 1-й, 2-й; 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й и 18-й дни от начала лечения и ацикловира (5% мазь) местно на пораженные участки красной каймы губ и слизистой в течение 7 дней; IV исследуемая группа (15 человек) — контрольная группа, не получавшая противовирусных средств. Все пациенты обратились к врачу в первые 48 часов от появления симптомов лабиального герпеса. Критериями исключения из исследования являлись: отказ пациента от участия в программе клинического исследования, повышенная чувствительность к компонентам препаратов Амиксин (таблетки для приема внутрь 125 мг) и ацикловир (5% мазь для местного применения); беременность, кормление грудью; тяжелые соматические заболевания, влияющие на течение инфекционного процесса и иммунного статуса пациента; прием иммуномодуляторов и системных противовирусных средств менее чем за 3 месяца до момента включения в программу или во время участия в программе (включая период наблюдения после завершения курса лечения); наличие на момент включения в программу любого острого инфекционного заболевания, кроме лабиального герпеса.

Для оценки клинической эффективности и безопасности противовирусной терапии лабиального герпеса применялись следующие методы исследования: анализ амбулаторных карт, истории болезни и жизни пациента, физикальные методы исследования, катamnестическое наблюдение, лабораторные методы иссле-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая и лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование				
Показатель	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	IV группа (n = 15)
Пол (мужчины/женщины)	8/7	7/8	5/10	6/9
Возраст, годы	29,7 ± 2,9*	31,4 ± 3,1*	33,1 ± 3,5*	32,3 ± 3,3
Вес, кг	66,7 ± 1,3*	69,4 ± 1,6*	68,2 ± 1,4*	67,3 ± 1,3
Рост, см	170,3 ± 1,9*	167,5 ± 1,3*	168,6 ± 1,6*	169,3 ± 1,3
Давность заболевания, годы	7,3 ± 0,5*	6,7 ± 0,2*	7,0 ± 0,3*	7,2 ± 0,4
Средняя частота рецидивов в год	3,9 ± 0,6*	3,8 ± 0,4*	3,8 ± 0,4*	3,9 ± 0,6
Длительность рецидива, дни	11,1 ± 1,3*	11,5 ± 1,5*	11,2 ± 1,4*	12,7 ± 1,9
Средняя продолжительность межрецидивного периода, мес	2,8 ± 0,8*	2,7 ± 0,5*	2,5 ± 0,3*	2,6 ± 0,4

Примечания. n — количество пациентов в группе; * — недостоверные различия; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям I группа/IV группа; II группа/IV группа; III группа/IV группа.

Таблица 2

Динамика интенсивности клинических проявлений лабиальной формы рецидивирующего простого герпеса по 3-балльной шкале у пациентов контрольной группы и исследуемых групп								
Показатели	Дни терапии							
	I группа (n = 15)				II группа (n = 15)			
	«0»	«1»	«8»	«18»	«0»	«1»	«8»	«18»
Зуд	2,3 ± 0,1 1) ¹⁾	2,0 ± 0,1 1)*2)*	1,8 ± 0,09 1)2)*	—	2,4 ± 0,1 1) ¹⁾	1,9 ± 0,1 1)*2)**	1,6 ± 0,1 1)2)***	—
Жжение	2,4 ± 0,1 1) ¹⁾	2,1 ± 0,1 1)*2)*	1,5 ± 0,07 1)2)***	—	2,5 ± 0,1 1) ¹⁾	2,0 ± 0,1 1)*2)**	1,5 ± 0,07 1)2)***	—
Боль	2,7 ± 0,3 1) ¹⁾	2,4 ± 0,2 1)2) ¹⁾	2,2 ± 0,1 1)2)*	—	2,8 ± 0,2 1) ¹⁾	2,5 ± 0,2 1)2) ¹⁾	2,2 ± 0,1 1)2)**	—
Гиперемия	2,8 ± 0,2 1) ¹⁾	2,5 ± 0,2 1)2) ¹⁾	2,3 ± 0,1 1)2)**	—	2,6 ± 0,2 1) ¹⁾	2,4 ± 0,2 1)2) ¹⁾	1,8 ± 0,09 1)2)***	—
Отечность	2,0 ± 0,1 1) ¹⁾	1,6 ± 0,1 1)2)**	1,2 ± 0,08 1)***2)***	—	1,9 ± 0,1 1) ¹⁾	1,6 ± 0,08 1)2)*	1,7 ± 0,09 1)2)**	—
	III группа (n = 15)				IV группа (n = 15)			
	«0»	«1»	«8»	«18»	«0»	«1»	«8»	«18»
Зуд	2,5 ± 0,2 1) ¹⁾	1,8 ± 0,1 1)**2)***	1,5 ± 0,07 1)***2)***	—	2,5 ± 0,2	2,3 ± 0,1 2) ¹⁾	1,9 ± 0,1 2)*	—
Жжение	2,7 ± 0,3 1) ¹⁾	1,8 ± 0,1 1)**2)***	1,3 ± 0,05 1)***2)***	—	2,6 ± 0,2	2,5 ± 0,2 2) ¹⁾	1,7 ± 0,09 2)**	—
Боль	2,6 ± 0,2 1) ¹⁾	2,2 ± 0,1 1)**2)**	1,8 ± 0,1 1)2)***	—	2,8 ± 0,2	2,8 ± 0,2 2) ¹⁾	2,2 ± 0,1 2)**	—
Гиперемия	2,5 ± 0,2 1) ¹⁾	2,1 ± 0,1 1)***2)*	1,9 ± 0,1 1)2)***	—	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,2 2) ¹⁾	2,1 ± 0,1 2)***	—
Отечность	2,0 ± 0,1 1) ¹⁾	1,4 ± 0,06 1)**2)***	1,3 ± 0,05 1)***2)***	—	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,1 2) ¹⁾	1,5 ± 0,08 2)***	—

Примечания. n — количество пациентов в группе; ¹⁾ — недостоверные различия; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям интенсивности клинических проявлений герпеса: 1) I группа/IV группа; II группа/IV группа; III группа/IV группа; 2) внутригрупповые различия в дни исследования «0» день/«1» день; «0» день/«8» день; «0» день/«18» день.

дования — диагностика ВПГ-1 методом качественной и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (детектирующий амплификатор «DT-96», Россия; флуоресцентный детектор «Джин-4», Россия), общий анализ крови (анализаторы Advia 120 «Bayer Diagnostics», Германия; Sysmex XT 2000 i, Hoffman La Roche, Швейцария), оценка иммунного и интерферонового ста-

туса пациента (автоматический иммунологический анализатор Beckman Coulter, США), определение уровней Ат в крови пациента к ВПГ-1 (иммунохимический анализатор ARCHITECT i2000, Abbott Laboratories, США).

Основными параметрами эффективности монотерапии Амиксином, ацикловиром (5% мазь для местного применения),

Динамика клинических проявлений лабиальной формы рецидивирующего простого герпеса у пациентов контрольной группы и исследуемых групп

Показатели	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	IV группа (n = 15)
Длительность текущего рецидива, дней	8,4 ± 0,6*	9,1 ± 0,9`	7,5 ± 0,6**	10,3 ± 0,7
Длительность местных симптомов рецидива (зуд), дней	1,8 ± 0,09*	2,0 ± 0,1`	1,6 ± 0,08**	2,3 ± 0,2
Длительность местных симптомов рецидива (жжение), дней	1,8 ± 0,1*	1,9 ± 0,1`	1,7 ± 0,09*	2,1 ± 0,1
Длительность местных симптомов рецидива (боль), дней	1,9 ± 0,1*	1,9 ± 0,1*	1,7 ± 0,1**	2,2 ± 0,1
Длительность местных симптомов рецидива (гиперемия), дней	2,5 ± 0,2*	2,4 ± 0,2*	2,3 ± 0,1**	3,1 ± 0,3
Длительность местных симптомов рецидива (отечность), дней	2,0 ± 0,1*	2,0 ± 0,1*	1,8 ± 0,1***	2,3 ± 0,1
Интоксикация, дней	2,3 ± 0,1**	2,5 ± 0,1*	2,2 ± 0,1**	3,0 ± 0,2
Везикулярная стадия, дней	1,7 ± 0,05***	2,0 ± 0,1`	1,5 ± 0,05***	2,2 ± 0,1
Эрозивная стадия, дней	2,0 ± 0,1*	2,2 ± 0,1`	1,9 ± 0,07***	2,3 ± 0,1
Стадия эпителизации, дней	2,3 ± 0,1***	2,5 ± 0,3`	2,1 ± 0,1***	3,3 ± 0,3
Оценка пациентом проведенной терапии по 10-балльной шкале, средний балл	9,4	6,3	9,8	0

Примечания. n- количество пациентов в группе; ` — недостоверные различия; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям I группа/IV группа; II группа/IV группа; III группа/IV группа.

а также комбинации Амиксина с ацикловиром были выбраны длительность текущего рецидива, длительность и интенсивность местных симптомов рецидива по 3-балльной шкале (зуд, жжение, боль, гиперемия, отечность), длительность основных стадий заболевания (везикулярная, эрозивная и стадия эпителизации), длительность периода интоксикации (головная боль, слабость), оценка пациентом проведенной терапии по 10-балльной шкале качества жизни (КЖ), продолжительность ремиссии, частота повторных рецидивов, их длительность, лабораторные параметры (динамика показателей клинического анализа крови, иммунологических показателей, интерферонового статуса, уровня Ат к ВПГ-1 в крови), которые оценивались в периоды терапии и наблюдения через 90 дней после окончания терапии. Мониторинг безопасности проводимой терапии включал оценку частоты, характера, выраженности, длительности возникающих неблагоприятных побочных реакций (НПР) и их связи с приемом препарата.

С целью оценки частоты рецидивов лабиального герпеса наблюдение за пациентами после проведенного лечения выполнялось до 90-го дня исследования.

Статистическую обработку материала исследования проводили с применением пакета статистических программ Statistica 10.0. Определялись средняя (M), стандартная ошибка средней (SEM), доверительный интервал. С целью проверки гипотез применялись методы, основанные на сравнении с распределением Стьюдента — двухвыборочный t-критерий для зависимых выборок. Значимое различие между показателями составило 5%.

Результаты

У всех пациентов при включении в исследование был верифицирован рецидивирующий лабиальный герпес на основании местных и общих клинических симптомов, положительного результата качественной и количественной ПЦР-идентификации ВПГ-1 и появления IgG к ВПГ-1 в крови всех пациентов (табл. 1–4). Анализ иммунологического и интерферонового статусов пациентов с ВПГ-1 при включении в исследование представлен в табл. 5.

Прием Амиксина в виде монотерапии и его комбинации с ацикловиром в форме 5% мази приводили к достоверному сокращению

длительности текущего рецидива, длительности и интенсивности местных симптомов рецидива по 3-балльной шкале, длительности основных стадий заболевания и периода интоксикации, продолжительности рецидива, продолжительности ремиссии по сравнению с пациентами контрольной группы. При этом применение комбинированной терапии Амиксином и ацикловиром в форме 5% мази сопровождалось достоверными изменениями основных клинических параметров и КЖ пациентов уже к концу «1» дня наблюдения. При применении ацикловира в форме 5% мази в виде монотерапии все вышеперечисленные показатели имели достоверную динамику, за исключением средних значений показателей длительности (боль, гиперемия, отечность) местных симптомов ВПГ-1 и продолжительности периода интоксикации (табл. 2, 3). Динамика средних значений гематологических, иммунологических показателей и параметров интерферонового статуса пациентов на фоне различных режимов лечения лабиальной формы рецидивирующего простого герпеса представлены соответственно в табл. 4 и 5. Выявлено достоверное увеличение уровня CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ естественных киллеров (англ. Natural killer cells (NK cells), NK), реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) спонтанной и индуцированной, IgG в крови при значимом снижении уровня IgM в крови у пациентов, принимавших Амиксин и его комбинацию с ацикловиром. В группах пациентов с лабиальным герпесом, принимавших монотерапию Амиксином и его комбинацию с ацикловиром обнаружено значимое увеличение средних значений показателей сывороточного интерферона, спонтанного интерферона, индуцированного интерферона — альфа и гамма.

Повторный рецидив лабиальной формы простого герпеса в течение всего периода наблюдения наблюдался в контрольной группе у 9 пациентов, средняя длительность рецидива составила 9 ± 1,3 дня, в группе монотерапии ацикловиром — у 6 пациентов (длительность 7 ± 1,1 дня), в группе монотерапии амиксином — у 1 пациента (длительность 5 дней). В группе комбинированной терапии Амиксин + ацикловир не зарегистрировано повторных рецидивов болезни.

В исследовании зарегистрированы НПР при приеме Амиксина (кратковременный озноб, n = 2) и ацикловира в форме мази 5% (усиление зуда в месте нанесения, n = 3) как в виде монотерапии, так и в условиях комбинированного приема лекарственных средств (кратковре-

Таблица 4

Динамика гематологических показателей, показателей идентификации возбудителя лабиальной формы рецидивирующего простого герпеса у пациентов контрольной и исследуемых групп

Показатели	Время оценки	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	IV группа (n = 15)	Нормальные показатели
Количество эритроцитов, млн/мкл	«0» день	3,9 ± 0,1	3,8 ± 0,1	3,9 ± 0,1	3,8 ± 0,1	3,5–5
	«18» день	4,2 ± 0,1**	4,0 ± 0,1`	4,3 ± 0,1**	3,9 ± 0,1`	
Количество лейкоцитов, тыс./мкл	«0» день	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,0–9,0
	«18» день	4,5 ± 0,1*	4,3 ± 0,1`	4,6 ± 0,2*	4,1 ± 0,1`	
Уровень гемоглобина, г/л	«0» день	120,8 ± 2,8	121,1 ± 2,9	120,5 ± 2,7	121,4 ± 3,2	120–170
	«18» день	127,9 ± 3,6**	125,1 ± 3,3`	132,3 ± 3,9***	120,7 ± 2,5`	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	«0» день	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,1 ± 0,1	1–6
	«18» день	2,2 ± 0,1`	2,3 ± 0,1`	2,1 ± 0,1`	2,1 ± 0,04`	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	«0» день	44,0 ± 1,2	44,4 ± 1,6	45,6 ± 1,9	44,2 ± 1,8	47–72
	«18» день	56,1 ± 2,3***	49,8 ± 2,0*	57,3 ± 2,7***	44,0 ± 1,2`	
Лимфоциты, %	«0» день	47,0 ± 2,0	47,8 ± 2,4	46,5 ± 1,9	47,2 ± 2,2	19–37
	«18» день	36,3 ± 1,3***	42,6 ± 1,9**	36,4 ± 1,4***	48,4 ± 2,6`	
СОЭ, мм/час	«0» день	10,5 ± 1,7	10,3 ± 1,5	9,7 ± 1,1	10,2 ± 1,4	3–15
	«18» день	6,1 ± 1,0***	7,4 ± 1,1**	5,4 ± 0,8***	8,4 ± 1,2`	
Идентификация ВПГ-1, качественная ПЦР, абс. кол.	«0» день	15	15	15	15	0
	«18» день	0	3	0	10	
Идентификация ВПГ-1, количественная ПЦР, ГЭ/мл	«0» день	555,7 ± 15,9	545,9 ± 13,5	530,6 ± 12,4	550,4 ± 15,2	0
	«18» день	0	335,3 ± 11,7***	0	545,5 ± 13,7`	
IgM к ВПГ-1, DU	«0» день	18,6 ± 2,9	17,4 ± 2,2	17,8 ± 2,4	18,2 ± 2,6	< 1,0
	«18» день	12,4 ± 1,2***	13,0 ± 1,4*	11,8 ± 1,2***	14,6 ± 2,3`	
IgG к ВПГ-1, DU	«0» день	14,2 ± 1,8	14,2 ± 1,8	13,8 ± 1,6	14,6 ± 1,9	< 1,0
	«18» день	20,2 ± 2,8***	18,6 ± 2,4*	22,2 ± 3,0***	16,4 ± 2,2`	

Примечания. n — количество пациентов в группе; абс. кол. — абсолютное количество пациентов; ` — недостоверные различия; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001, СОЭ — скорость оседания эритроцитов; Ig — иммуноглобулины; DU — DRG Units; млн/мкл — миллион на микролитр; ГЭ/мл — геномные эквиваленты на миллилитр; тыс./мкл — тысяч на микролитр; г/л — грамм на литр; мм/час — миллиметров в час; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по гематологическим показателям в I, II, III и IV группах пациентов в «0» и «18» дни наблюдения.

менный озноб, n = 1; усиление зуда в месте нанесения, n = 1). Все НПР по тяжести оценены как легкие, т.к. отсутствовала необходимость в отмене препарата и в специальном лечении, клинические проявления исчезали самостоятельно с течением времени, а также относящиеся к предсказуемым НПР (тип А).

Обсуждение

Нами обнаружен выраженный терапевтический эффект Амиксина и его комбинации с ацикловиром (5% мазь), в первую очередь связанный с противовирусной, а также с иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью Амиксина, а также локальной противовирусной активностью ацикловира при лабиальной форме рецидивирующего простого герпеса. В медицинской литературе показано, что прямая противовирусная активность Амиксина в отношении ВПГ-1 связана с блокадой синтеза вирусных белков и нуклеиновых кислот, а также с индукцией синтеза эндогенных интерферонов в фибробластах и лейкоцитах, что нарушает репродуктивный цикл вирусов, формируя дефектные интерферирующие частицы в инфицированных клетках, которые не способны заражать здоро-

вые клетки. Механизм интерферогенного действия Амиксина был подтвержден в нашем исследовании фактом увеличения средних значений показателей спонтанного, индуцированного интерферона-альфа и интерферона-гамма в крови пациентов с лабиальным герпесом. Дополнительно Амиксин обладает противовоспалительной активностью, что было подтверждено в исследовании эффективности лекарственного препарата в отношении клинических проявлений локального воспаления [6].

Эффективность Амиксина в отношении увеличения продолжительности межрецидивных периодов у пациентов с лабиальной формой ВПГ-1 связана с реставрацией неспецифического, клеточного и гуморального видов иммунитета в организме пациента, что было зарегистрировано в нашем исследовании: нормализацией уровня NK, выполняющих цитотоксическую и цитокин-продуцирующую функции, вызывающих апоптоз и лизис инфицированной клетки, нормализацией показателей клеточного иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), повышением продукции высокоаффинных Ат (IgG в иммунограмме и IgG к ВПГ-1), увеличением синтеза интерферонов-альфа и гамма, спонтанного интерферона.

Динамика иммунологических показателей и параметров интерферонов статуса у пациентов контрольной группы и исследуемых групп

Показатели	Время оценки	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	IV группа (n = 15)	Норма
CD3 ⁺ , %	«0» день	29,6 ± 2,4	30,3 ± 2,5	31,5 ± 2,9	31,2 ± 2,8	40–60
	«18» день	38,4 ± 3,8*	31,1 ± 2,7`	46,4 ± 4,6***	30,4 ± 2,2`	
CD4 ⁺ , %	«0» день	19,6 ± 1,4	20,6 ± 1,8	19,7 ± 1,5	20,4 ± 1,6	30–40
	«18» день	28,6 ± 2,2**	21,3 ± 1,9`	32,4 ± 2,6***	20,2 ± 1,2`	
CD8 ⁺ , %	«0» день	10,5 ± 0,5	10,7 ± 0,7	11,2 ± 1,1	11,7 ± 0,9	10–20
	«18» день	12,8 ± 1,2*	11,1 ± 0,7`	14,5 ± 1,7*	11,5 ± 0,7`	
NK, %	«0» день	19,2 ± 1,2	21,2 ± 1,8	20,5 ± 1,7	19,4 ± 1,2	30–40
	«18» день	31,0 ± 3,2**	27,2 ± 2,0*	35,4 ± 3,6***	19,8 ± 1,4`	
РБТЛ спонтанная, имп./мин	«0» день	177,2 ± 9,4	175,3 ± 8,9	172,4 ± 8,7	166,9 ± 8,3	200–400
	«18» день	276,2 ± 10,2***	189,2 ± 9,2`	298,4 ± 10,8***	170,8 ± 8,2`	
РБТЛ кон. А индуцированная, имп./мин	«0» день	3992,3 ± 175,5	4001,2 ± 197,6	4002,5 ± 198,3	3780,4 ± 152,2	4000–12000
	«18» день	5482,6 ± 216,8***	4012,4 ± 201,4`	5986,4 ± 224,2***	3875,2 ± 158,4`	
IgG, г/л	«0» день	6,8 ± 1,2	6,7 ± 1,1	6,9 ± 1,3	6,8 ± 1,2	5,0–14,0
	«18» день	10,3 ± 1,9**	7,4 ± 1,8`	12,1 ± 2,3***	6,6 ± 1,0`	
IgM, г/л	«0» день	2,5 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,5 ± 0,3	0,5–2,0
	«18» день	1,4 ± 0,008***	2,3 ± 0,1`	1,6 ± 0,09***	2,3 ± 0,1`	
Сывороточный интерферон, ЕД/мл	«0» день	4 ± 1,2	4 ± 1,2	4 ± 1,2	4 ± 1,2	8
	«18» день	6 ± 1,4**	4 ± 1,2`	8 ± 1,6***	4 ± 1,2`	
Спонтанный интерферон, ЕД/мл	«0» день	< 2	< 2	< 2	< 2	2–4
	«18» день	4 ± 1,2**	2 ± 0,1`	4 ± 1,2**	< 2`	
Индуцированный интерферон-альфа, ЕД/мл	«0» день	180,2 ± 20,2	180,2 ± 20,2	160,5 ± 10,5	160,5 ± 10,5	640–1280
	«18» день	380,8 ± 30,2***	240,4 ± 20,8**	440,8 ± 30,6***	160,5 ± 10,5`	
Индуцированный интерферон-гамма, ЕД/мл	«0» день	30,4 ± 3,0	30,4 ± 3,0	30,4 ± 3,0	26,7 ± 2,5	128–256
	«18» день	68,4 ± 4,6***	38,8 ± 4,2*	76,8 ± 5,6***	26,7 ± 2,5`	

Примечания. n — количество пациентов в группе; ` — недостоверные различия; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; CD — кластеры дифференцировки; NK — естественные киллеры; РБТЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов; кон А — конканавалин А; Ig — иммуноглобулин; ЕД/мл — единицы на миллилитр; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по иммунологическим показателям в I, II, III и IV группах пациентов «0» и «18» дни наблюдения.

Увеличение эффективности терапии при приеме комбинации Амиксина и ацикловира (5% мазь) при ВПГ-1 связано с местной блокадой синтеза вирусной ДНК и защитой неинфицированных клеток ацикловиром посредством его активного продукта — ацикловиртрифосфата.

Настоящее исследование выявило наибольшую эффективность и безопасность комбинированного приема Амиксина и ацикловира (5% мазь) в отношении длительности рецидива, длительности и интенсивности местных симптомов герпетической инфекции, основных стадий заболевания, периода интоксикации, продолжительности ремиссии, гематологических и иммунологических параметров, КЖ у пациентов с лабиальной формой рецидивирующего ВПГ-1.

Заключение

Таким образом, в исследовании эффективности применения препарата Амиксин при рецидивирующем лабиальном герпесе у взрослых продемонстрирована целесообразность внедрения в клиническую практику эффективных комбинированных схем применения противо-

вирусных средств с разным механизмом действия (прямым и непрямым) в соответствии с концепцией «многоцелевой терапии».

Литература

- Higgins C., Schofield J., Tatnall F., Leigh I. Natural history, management and complications of herpes labialis // J. Med. Virol. 1993; 1: 22–26.
- James D., Berger T., Dirk M. Andrews' Diseases of the Skin: clinical dermatology. Saunders Elsevier, ISBN 0-7216-2921-0; 2006. 968 p.
- Recurrent Herpes Labialis Assessment and Non-prescription Treatment, Canadian Council on Continuing Education in Pharmacy CCCEP № 268-04-05, 2008; 25 p.
- Whitley R., Kimberlin D., Roizman B. Herpes simplex viruses // Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 541–555.
- Emmert D. Treatment of Common Cutaneous Herpes Simplex Virus Infections // Am. Fam. Physician. 2000; 61 (6): 1697–1704.
- Lepparanta O., Tikkanen J., Bessalov M., Koli K., Myllarniemi M. The BMP-inducer tilorone identified by high-throughput screening is antifibrotic in vivo // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2013.