

Эффективный подход к терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса

О.А. Гизингер^{✉1}, А.Р. Газиев¹, С.В. Стовбун²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Герпес-вирусная инфекция представляет серьезную медико-социальную опасность как в отдельно рассматриваемом государстве, так и в масштабах планеты, инициируя тяжелые патологические ситуации, приводящие к нарушению беременности, репродуктивным потерям, пролиферативным заболеваниям.

Цель. Дать клиническую, иммунологическую оценку, проанализировать состояние факторов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса (ГГ) с использованием препарата Панавир®.

Материалы и методы. Исследование проводили с марта 2024 по март 2025 г. на базе Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Возраст 125 женщин, страдающих от рецидивов ГГ 5.0 ± 2 раза в год, составил 20–45 лет. Молекулярно-генетические исследования на наличие вирусов простого герпеса и отсутствие других инфекций, передаваемых половым путем, осуществляли методом полимеразной цепной реакции, а содержание изопропанол- и гептан-растворимых первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в плазме, лимфоцитах, активность супероксиддисмутазы и каталазы в сыворотке крови изучали с помощью экстракционно-спектрофотометрического метода. Популяционный и субпопуляционный состав лейкоцитов анализировали с использованием метода проточной цитометрии. Уровень цитокинов в сыворотке крови определяли путем иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациенток с рецидивирующим ГГ в период рецидива под действием комплексной терапии с применением препарата Панавир® (0,04 мг/мл) внутривенно по 5 мл №2 1 раз в день нормализованы уровни цитокинов-медиаторов воспалительной реакции: интерферона γ , интерлейкина-2, 8, 10, фактора некроза опухоли α , восстановлено количество рецепторов на поверхности лимфоцитов. Применение препарата Панавир® ликвидирует последствия оксидативного стресса, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, чем и повышает эффективность лечения рецидивирующей герпес-вирусной инфекции.

Заключение. Использование препарата Панавир® (0,04 мг/мл) внутривенно по 5 мл №2 1 раз в день способствует благоприятному течению и исходу заболевания, достоверно снижает число рецидивов, удлиняет межрецидивный период.

Ключевые слова: генитальный герпес, цитокины, иммунные нарушения, ферменты антиоксидантной защиты, Панавир

Для цитирования: Гизингер О.А., Газиев А.Р., Стовбун С.В. Эффективный подход к терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса. Гинекология. 2025;27(2):113–120. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203273

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

An effective approach to the treatment of chronic recurrent genital herpes: An open-label, cohort, prospective study

Oksana A. Gizinger^{✉1}, Akim R. Gaziev¹, Sergey V. Stovbun²

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

²Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

Abstract

Background. Herpes virus infection poses a serious medical and social danger both at the country and global levels, inducing severe disorders leading to pregnancy complications, reproductive losses, and proliferative diseases.

Aim. To provide a clinical and immunological assessment; to analyze the state of lipid peroxidation factors and antioxidant protection in the complex therapy of recurrent genital herpes (GH) using Panavir®.

Materials and methods. The study was conducted from March 2024 to March 2025 at the Medical Institute of the RUDN University. The study included 125 females with GH relapses (5.0 ± 2 episodes per year) aged 20–45 years. Molecular genetic studies for the presence of herpes simplex virus and the absence of other sexually transmitted infections were performed using polymerase chain reaction, and the content of isopropanol- and heptane-soluble primary, secondary, and final products of lipid peroxidation in plasma and lymphocytes, as well as serum superoxide dismutase and catalase activity were tested using the extraction-spectrophotometric method. The population and subpopulation composition of leukocytes was analyzed using flow cytometry. The serum levels of cytokines were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In patients with GH relapse during complex therapy with Panavir® (0.04 mg/mL) intravenously 5 mL QD 2 doses, the levels of inflammatory cytokine mediators (interferon γ , interleukin-2, 8, 10, tumor necrosis factor α) were normalized, the number of receptors on the surface of lymphocytes was restored. Panavir® eliminates the effects of oxidative stress and restores the activity of antioxidant protection enzymes, which increases the effectiveness of treatment for recurrent herpes virus infection.

Conclusion. Panavir® (0.04 mg/mL) intravenously 5 mL QD 2 doses contributes to a favorable course and outcome of the disease, significantly reduces the number of relapses, and prolongs the inter-relapse period.

Keywords: genital herpes, cytokines, immune disorders, antioxidant protection enzymes, Panavir

For citation: Gizinger OA, Gaziev AR, Stovbun SV. An effective approach to the treatment of chronic recurrent genital herpes: An open-label, cohort, prospective study. Gynecology. 2025;27(2):113–120. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203273

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гизингер Оксана Анатольевна – д-р биол. наук, проф., проф. каф. микробиологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: OGizinger@gmail.com

Газиев Аким Рудемович – студент Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Стовбун Сергей Витальевич – д-р физ.-мат. наук, ФГБУН «ФИЦХФ им. Н.Н. Семенова»

[✉]Oksana A. Gizinger – D. Sci. (Biol.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. E-mail: OGizinger@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-0155

Akim R. Gaziev – Student, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID: 0009-0002-2289-6509

Sergey V. Stovbun – D. Sci. (Phys.-Math.), Semenov Federal Research Center for Chemical Physics. ORCID: 0000-0001-8820-9615

Введение

Вирусные заболевания герпеса поражают значительную часть населения во всем мире, при этом генитальный герпес (ГГ) лидирует по распространенности и тяжести клинических симптомов [1]. В России в 2024 г. заболеваемость ГГ составила 19,6 случая на 100 тыс. человек, демонстрируя пусть и медленный, но устойчивый рост [1]. Подобная эпидемиологическая тенденция наблюдается и в глобальном масштабе. Герпес-вирусная инфекция представляет серьезную медико-социальную опасность, потому что большинство больных с этой патологией находятся в фертильном возрасте, а манифестацию ГГ зачастую регистрируют во время беременности [2]. Соответственно, обострение или рецидив заболевания может негативно сказаться на зачатии, протекании беременности, здоровье плода и новорожденного. Есть подтвержденные случаи, когда вирус герпеса 1 и 2-го типа выступал этиологическим фактором невынашивания беременности, вторичного бесплодия и неразвивающейся беременности [3].

При проведении генотипического анализа при ГГ выявляются нарушения, затрагивающие все ключевые звенья гомеостатического механизма: изменяются состав и функционально-метаболические характеристики моно- и полинуклеарных лейкоцитов, нарушаются баланс Th1/Th2 ответной иммунной реакции и функционирование ключевых антиоксидантных систем, усиливается активность прооксидантных факторов [4].

Серьезной проблемой в терапии хронического рецидивирующего ГГ является регистрируемая резистентность к ациклическим нуклеозидам – базовым препаратам, назначаемым для лечения герпес-вирусных инфекций. Такая неблагоприятная фармакологическая ситуация является поводом для поиска эффективных методов лечения данной патологии. Главным требованием к методам терапии, которое предъявляется на современном этапе, является способность ликвидировать клинические проявления заболевания, снижать частоту и длительность рецидивов, восстанавливать иммунные нарушения [5].

Перспективной стратегией лечения является использование препарата, способного нормализовать нарушенное присутствием вируса герпеса равновесие Th1/Th2, повышать синтез интерферонов I типа, восстанавливать активность NK-клеток, функциональную активность фагоцитирующих клеток, при этом не усиливая, а снижая явления оксидативного стресса – постоянного спутника хронического рецидивирующего инфекционного процесса [1, 6]. Препарат Панавир® представляет собой полисахарид гексозного строения, полученный из меристемы побегов паслена клубнеловчатого (*Solanum tuberosum*) с широким спектром иммуномодулирующей и антиоксидантной активности. Его применение может быть эффективным для ликвидации клинических проявлений, иммунологических и антиоксидантных нарушений, сопровождающих рецидивирующую герпес-вирусную инфекцию [7–9].

Цель исследования – дать клиническую, иммунологическую оценку, проанализировать состояние факторов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты на фоне комплексной терапии рецидивирующего ГГ с использованием препарата Панавир®.

Материалы и методы

С марта 2024 по март 2025 г. на базе Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН проведено исследование (выписка из протокола 3/7 заседания локального этического комитета ФГАОУ ВО РУДН от 08.04.2025 г.), для участия в котором путем добровольного включения отобраны 125 женщин в

возрасте 20–45 лет, страдающих от рецидивов ГГ 5,0±2 раза в год. Все пациентки дали письменное согласие на участие в исследовании, что соответствует нормам законодательства Российской Федерации в области здравоохранения и правилам надлежащей клинической практики. Биоматериалом исследования стала периферическая кровь, полученная путем пункции локтевой вены. Для сравнения использовали аналогичные образцы биоматериалов от женщин в том же возрастном диапазоне, не имеющих генитальной герпес-вирусной инфекции. Исследование было открытым, когортным и проспективным. Клинические параметры оценивали в момент обращения, через 10 дней после завершения лечения и спустя 6 мес после его окончания. Лабораторные показатели также анализировали в день обращения и через 6 мес после лечения. Все ключевые данные собраны из амбулаторных карт (формы №025/у) и внесены в специально разработанную статистическую базу данных для дальнейшей обработки.

В исследовании участвовали **две группы женщин**: основная группа (группа 1) и контрольная группа (группа 2) без ГГ. Группа 1 состояла из 125 женщин, страдающих от рецидивов ГГ, отмечающих их 5–7 раз в год и обращающихся за медицинской помощью в период очередного обострения заболевания. Диагноз, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, установлен как А. 60.0 – герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта. Пациентки группы 1 случайным образом распределены на **2 подгруппы**. Подгруппа 1А включала 65 женщин, получавших комбинированную терапию ацикловиром и препаратом Панавир®. Ацикловир – по 400 мг 2 раза в сутки. Панавир® (0,04 мг/мл) представляет собой раствор для внутривенного введения (регистрационный номер N000299/02); в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и клиническими рекомендациями раствор для внутривенного введения применяется по схеме 200 мкг внутривенно двукратно с интервалом 48 или 24 ч* [6]. Подгруппу 1Б составили 60 женщин, в комплексе лечебных мероприятий у которых использовали монотерапию препаратом из группы ациклических нуклеозидов (ацикловир) по 400 мг 2 раза в сутки в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями [10].

Критерии включения в исследование: рецидивы ГГ 5–7 раз в год, возраст 20–45 лет, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования на любом его этапе: отказ от участия, наличие соматической патологии в стадии декомпенсации, состояния, которые могут повлиять на приверженность лечению, заболевания верхних отделов урогенитального тракта, требующие хирургического вмешательства, необходимость в системной антибактериальной или иммуномодулирующей терапии в течение менее 3 мес до начала исследования, а также наличие вирусов гепатита В, С и ВИЧ.

Молекулярно-генетическое исследование на наличие вирусов простого герпеса и отсутствие других инфекций, передаваемых половым путем, осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-систем производства ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора (г. Москва). Содержание изопропанол- и гептан-растворимых первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в плазме, лимфоцитах, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) в сыворотке крови изучали с помощью экстракционно-спектрофотометрического метода. ДК – содержание диеновых конъюгатов E232/E220, КД и СТ – содержание кетодиенов и сопряженных триенов E278/E220, ШО – содержание оснований Шиф-

*Инструкция по медицинскому применению препарата Панавир® раствор для внутривенного введения. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e431f75d-a06d-45b4-a328-a2757ec3dfc1. Ссылка активна на 22.04.2025.

Таблица 1. Субъективные симптомы больных с рецидивирующим ГГ до и после комплексной терапии препаратом Панавир® и монотерапии препаратом из группы ациклических нуклеозидов (n=125)

Table 1. Symptoms in patients with recurrent genital herpes (GH) before and after complex therapy with Panavir® and monotherapy with acyclic nucleosides (n=125)

Субъективные симптомы	Женщины с рецидивом ГГ. Группа 1, абс. (%)	Подгруппа 1А. Панавир®, %	Подгруппа 1Б. Монотерапия ацикловиrom, %
Болезненные высыпания в области половых органов и периаанальной области	125 (100,0)	1,0*	9,00
Зуд СО влагалища и вульвы	114 (91,50)	6,00*	12,00
Парестезии	46 (36,80)	1,00*	7,00
Болезненность во время полового контакта	120 (80,00)	4,00*	16,0
Жжение СО	118 (94,78)	0,00*	3,00
Сочетание зуда и жжения СО	121 (96,82)	0,00*	13,0
Болезненность при мочеиспускании	117 (93,50)	5,00*	16,0
Контактные кровотечения	50 (40,00)	0,00*	2,00
Отсутствие жалоб	0 (0,00)	89,00*	66,00

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: * – различия по показателям между подгруппой 1А, группой 1 и подгруппой 1Б. Достоверные различия при $p < 0,05$; p – показатель значимости различий между группами.

фа Е400/Е220. Популяционный и субпопуляционный состав лейкоцитов анализировали с использованием метода проточной цитометрии (Beckman Coulter, USA). Исследования проводили в соответствии с разработанными (Beckman Coulter, USA) протоколами. Уровень цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем НПО «Вектор» (г. Новосибирск, Россия). При статистическом анализе данных использовали критерии Шапиро–Уилка, Манна–Уитни. Для вычисления относительного вклада клинических признаков в развитие исследуемой патологии и оценки эффективности применения терапевтических мероприятий использовали критерий хи-квадрат, односторонний точный критерий Фишера.

Результаты

Причиной обращения за медицинской помощью стал эпизод рецидива ГГ, который в 100% сопровождался жалобами на болезненные высыпания в области половых органов и периаанальной области. Парестезии отмечали 46 (36,8%) женщин, болезненность во время полового контакта – 120 (80%), жалобы на зуд – 114 (91,5%), жжение слизистых оболочек (СО) – 118 (94,4%), сочетание зуда и жжения СО – 122 (97,6%), болезненность при мочеиспускании – 117 (93,5%), контактные кровотечения – 50 (40,0%) женщин с ГГ (табл. 1). Поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии обнаружены у 99 (78,4%) больных, эрозии размером более 4 мм, с гладким дном, окруженные ярко-красным ободком, – у 60 (49,5%) женщин. После лечения только у 1,0% женщин из подгруппы 1А присутствовали болезненные высыпания в области половых органов, а также у 9,0% пациенток из подгруппы 1Б. По остальным субъективным факторам наблюдали аналогичную ситуацию (см. табл. 1).

Оценка объективных симптомов женщин с рецидивирующим ГГ и их динамики в процессе моно- и комплексной терапии представлена в табл. 2.

Таблица 2. Объективные симптомы женщин с эпизодом ГГ до и после комплексной терапии препаратом Панавир® и препаратом из группы ациклических нуклеозидов (n=125)

Table 2. Symptoms in females with a GH episode before and after complex therapy with Panavir® and acyclic nucleosides (n=125)

Объективные симптомы	Женщины с рецидивом ГГ. Группа 1, абс. (%)	Подгруппа 1А. Панавир®, %	Подгруппа 1Б. Монотерапия ацикловиrom, %
Гиперемия и отечность кожных покровов СО области вульвы	125 (100,0*)	0,0	18,0
Гиперемия и отечность области влагалища, вульвы и клитора	121 (96,85*)	0,0	9,0
Гиперемия и отечность кожных покровов СО области промежности	35 (28,00*)	1,0	12,0
Гиперемия и отечность кожных покровов СО шейки матки	14 (11,25*)	1,0	3,0
Единичные везикулезные элементы	29 (23,20*)	0,0	6,0
Множественные везикулезные элементы	96 (76,85*)	0,0	2,0
Поверхностные эрозии размером 2–4 мм	94 (75,22*)	1,0	4,0
Поверхностные эрозии размером более 4 мм	51 (40,00*)	0,0	2,0
Увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов	59 (47,20*)	0,0	3,0

На фоне проводимого лечения у всех женщин отмечена положительная динамика в отношении **субъективных симптомов**. Оценка изменений интенсивности субъективных симптомов при лечении с применением монотерапии препаратом из группы ациклических нуклеозидов, комплексной терапии с использованием препарата Панавир® (0,04 мг/мл) внутривенно по 5 мл 1 раз в день и динамическое наблюдение за больными длительностью 6 мес показали достоверно значимые различия по следующим показателям: болезненные высыпания в области половых органов и периаанальной области, зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании, парестезии, контактные кровотечения между подгруппами, получавшими и не получавшими курс комплексной терапии. При проведении контрольных исследований показано, что улучшение иммунологических показателей было более выраженным в основной группе, чем в группе, в которой пациентки получали монотерапию ациклическим нуклеозидом ($p < 0,05$). Уменьшилось количество объективных симптомов у женщин, принимавших препарат Панавир®, по сравнению с пациентками, получавшими монотерапию препаратом из группы ациклических нуклеозидов (табл. 2).

При оценке **качественного и количественного состава периферической крови** больных с рецидивом ГГ в подгруппах 1А и 1Б выявлена тенденция к увеличению относительного и абсолютного содержания сегментоядерных форм нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов до лечения. Количество эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов статистически значимо не менялось (рис. 1). Указанное явление может быть следствием наличия у больных очага воспалительного процесса на поверхности пораженных вирусом СО уретры, влагалища, шейки матки [10].

Избыточное присутствие нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови и выработка ими активных форм кислорода, участвующих в процессах ПОЛ, негативно влияют на иммунный гомеостаз и скорость репаративных процессов, снижают эффективность эпителизации поврежденных СО, способствуют активации ферментов НАДФ-оксидазы в фагоцитах, увеличивая концентрацию продуктов перекисидации.

Рис. 1. Количественный состав лейкоцитов в периферической крови женщин с эпизодом ГГ до и после комплексной терапии препаратом Панавир® и монотерапии препаратом из группы ациклических нуклеозидов (n=125), M±m.

Fig. 1. Quantitative composition of leukocytes in peripheral blood of females with a GH episode before and after complex therapy with Panavir® and monotherapy with acyclic nucleosides (n=125), M±m.



Примечание: здесь и далее на рис. 2–6 приведен анализ поливариантных признаков, различия по показателям между подгруппой 1А, группой 1 и подгруппой 1Б; * – достоверные различия при $p < 0,05$; p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна–Уитни (U).

После лечения с применением препарата Панавир® в подгруппе 1А зарегистрирована нормализация мононуклеарных и сегментоядерных форм, в частности нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, по отношению к показателям до лечения и значениям в группе, где пациентки получали лечение только препаратом из группы ациклических нуклеозидов.

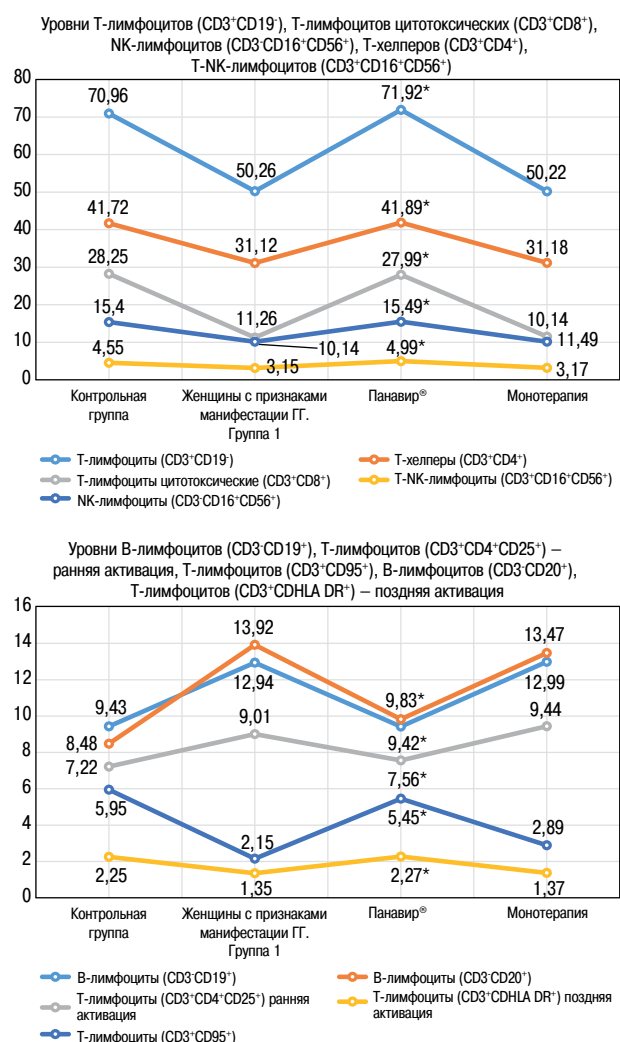
Показатели адаптивного иммунитета у больных рецидивирующим ГГ и их динамика в процессе монотерапии ациклическими нуклеозидами и комплексного лечения с использованием препарата Панавир®

В периферической крови у больных рецидивирующим ГГ во время рецидива заболевания выявлено снижение Т-лимфоцитов (CD3⁺), субпопуляций Т-лимфоцитов с фенотипами CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺, клеток с рецепторами поздней активации HLA-DR⁺, CD3⁺CD95⁺, увеличение субпопуляций В-лимфоцитов CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD20⁺, лимфоцитов с маркерами ранней активации CD25⁺. Изменения были существенны по отношению к показателям группы контроля. NK-клетки с фенотипом CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺ – клеточная популяция, выполняющая цитотоксические и цитокинпродуцирующие функции, снижение которой регистрируется при рецидивирующем ГГ (рис. 2).

Зарегистрированное уменьшение большинства субпопуляций Т-лимфоцитов и лимфоцитопения у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией представляют собой сложный и многофакторный патогенетический процесс. С одной стороны, это связано со снижением численности, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, ответственных за противовирусную реакцию, а также с увеличением гибели этих клеток, что негативно сказывается на противовирусной защите. С другой стороны, при герпетической инфекции происходит нарушение регуляции процессов про- и антиапоптоза, что обусловлено снижением экспрессии белка-регулятора апоптоза BCL-2. Данные сбои в контроле клеточной пролиферации и гибели приводят к различным патологическим изменениям, включая окислительные нарушения и потерю целостности ядерной мембраны лимфоцитов [11]. Все перечисленные механизмы реализуются на фоне изменений концентрации исследуемых цитокинов и изменений показателей свободнорадикального окисления в сыворотке крови.

Рис. 2. Субпопуляционный состав лейкоцитов периферической крови женщин с эпизодом ГГ до и после комплексной терапии препаратом Панавир® и монотерапией препаратом из группы ациклических нуклеозидов (n=125), M±m.

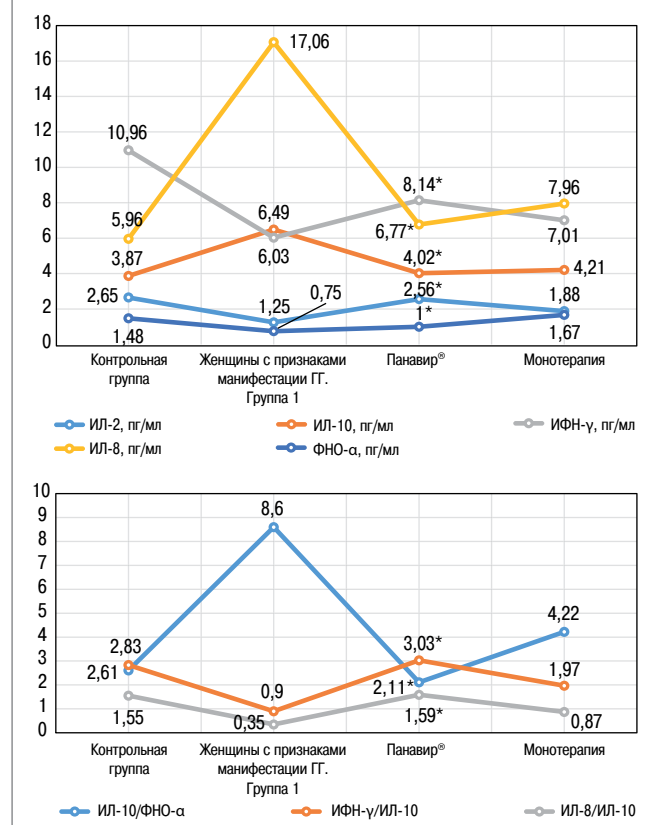
Fig. 2. Subpopulation composition of peripheral blood leukocytes in females with a GH episode before and after complex therapy with Panavir® and monotherapy with acyclic nucleosides (n=125), M±m.



Снижение численности клеток с фенотипом CD3⁺CD20⁺ может способствовать недостаточному накоплению противогерпетических антител, что в свою очередь приводит к накоплению и длительному присутствию вирусных антигенов [12]. Уровень Т-лимфоцитов, имеющих рецепторы к интерлейкину (ИЛ)-2 (CD3⁺CD4⁺CD25⁺), значительно возрос в период рецидива по сравнению с контрольной группой. Эти клетки играют ключевую роль в активации и пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов [13]. Несмотря на увеличение содержания клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺, функционально они не обладали цитотоксичностью, что, по нашему предположению, связано с частотой рецидивов у данной категории пациенток. Применение препарата Панавир® в комплексной терапии рецидива ГГ привело к ликвидации лимфопении, увеличению уровня Т-лимфоцитов, восстановлению численности их субпопуляций, что связано со стимулирующим действием высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения в составе препарата Панавир® [14, 15].

Рис. 3. Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови женщин с эпизодом ГГ, $M \pm m$.

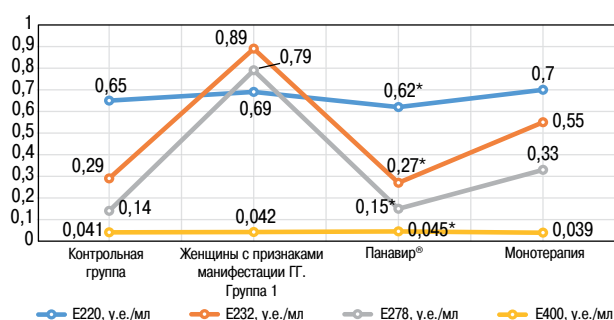
Fig. 3. Cytokine levels in serum of females with a GH episode, $M \pm m$.



Содержание цитокинов в сыворотке крови до и после комплексной терапии препаратом Панавир® и монотерапии препаратом из группы ациклических нуклеозидов

Проанализирована концентрация ряда цитокинов в периферической крови у больных с рецидивирующим ГГ в период рецидива: для оценки регуляции функциональной активности фагоцитов – интерферон γ (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-8, для регуляции клеточного и гуморального адаптивного иммунитета – ИЛ-2, ИФН- γ , для ограничения воспалительных реакций – ИЛ-10, для активации апоптоза – ФНО- α . Рецидив ГГ сопровождался процессом усиления воспаления, изменением уровня цитокинов, участвующих в запуске иммунного ответа, что приводило к развитию воспалительных реакций, усугубляющих тяжесть заболевания [16]. Установлено, что у больных с рецидивами ГГ достоверно повышалась концентрация в сыворотке ИЛ-8, снижались ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-2. Снижение содержания ИЛ-1 является следствием избыточного потребления для ограничения и купирования воспалительных реакций (рис. 3).

В процессе проведения исследования рассчитано соотношение уровней ИЛ-10/ФНО- α , ИФН- γ /ИЛ-10. Данные соотношения в группе женщин с признаками манифестации герпетической инфекции гениталий статистически значимо отличались от показателей группы 1, что свидетельствовало о преобладании воспалительных цитокинов при рецидиве ГГ. Применение в качестве комплексной терапии препарата из группы ациклических нуклеозидов и препарата Панавир® внутривенно способствует восстановлению содержания цитокинов ИЛ-2, 8, 10, ИФН- γ , ФНО- α и их соотношений. Это подтверждает, что комплекс растительных полисахаридов способствует восстановлению соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [16].

Рис. 4. Содержание продуктов ПОЛ в гептановой фракции липидного экстракта плазмы женщин эпизодом ГГ, $M \pm m$.**Fig. 4. Levels of lipid peroxidation products in the heptane fraction of the plasma lipid extract of females with a GH episode, $M \pm m$.****Показатели свободнорадикального окисления у пациентов с рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией**

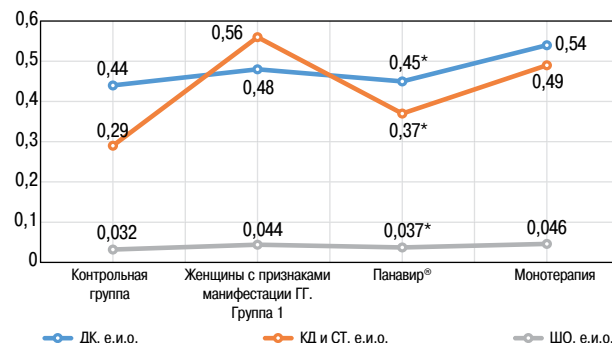
Изменения в иммунном статусе, возникающие при герпетической инфекции, могут быть связаны с накоплением метаболитов и активацией процессов свободнорадикального окисления [17]. При физиологических условиях несвязанные активные формы кислорода, высвобождаются в ответ на стресс, способствуют формированию адаптационных механизмов [18]. При ГГ в результате активизации респираторного взрыва в фагоцитах происходят повреждение иммунокомпетентных клеток и запуск каскада реакций, связанных со структурной реорганизацией клеточных мембран, в том числе процесс перекисидации фосфолипидов [19, 20]. В ходе исследования проведена оценка концентрации продуктов ПОЛ в плазме, активности ферментов антиоксидантной защиты в сыворотке крови при ГГ.

При рецидивирующей герпетической инфекции отмечается повышение уровня продуктов ПОЛ в плазме (рис. 4). В гептановой фракции липидного экстракта плазмы, где главным образом содержатся запасные липиды (триацилглицериды), зафиксировано заметное увеличение первичных и вторичных продуктов ПОЛ (в абсолютных числах и по индексам окисления) по сравнению с контрольными образцами плазмы у женщин. Уровень диеновых конъюгатов увеличился в 2,19 раза, а содержание кетодиенов и сопряженных триенов в данной фракции превысило показатели у женщин контрольной группы. При ГГ наблюдался рост ШО в гептановой фракции липидного экстракта плазмы, что является прямым доказательством наличия окислительных нарушений. Гептановая фракция, содержащая основную массу триацилглицеридов [20], значительно увеличена за счет конечных продуктов ПОЛ, что, по нашему мнению, связано с усиленной продукцией активных форм кислорода.

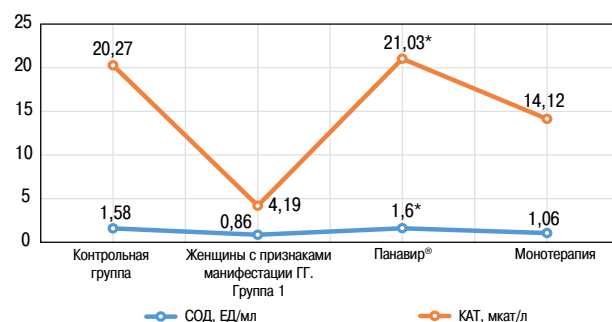
В изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы крови, содержащей большинство мембранных фосфолипидов, увеличена концентрация первичных, вторичных продуктов ПОЛ (рис. 5).

Содержание конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта плазмы при рецидиве ГГ увеличивается. В изопропанольной фракции липидного экстракта отмечается увеличение содержания ШО, представляющих продукт взаимодействия аминокислот в составе белков с карбонильными соединениями (например, вторичными продуктами ПОЛ).

Соотношение процессов свободнорадикального окисления в периферической крови складывается из двух факторов. Первым фактором является активность систем генерации активных форм кислорода (свободных радикалов). Второй

Рис. 5. Содержание продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы женщин эпизодом ГГ, $M \pm m$.**Fig. 5. Levels of lipid peroxidation products in the isopropanol fraction of the plasma lipid extract of females with a GH episode, $M \pm m$.**

Примечание. Е.и.о. – единицы индекса окисления.

Рис. 6. Показатели активности ферментов антиоксидантной защиты в крови у женщин эпизодом ГГ, $M \pm m$.**Fig. 6. Blood levels of antioxidant protection enzymes in females with a GH episode, $M \pm m$.**

фактор – состояние ферментных систем антиоксидантной защиты, среди которых ведущая роль принадлежит СОД и КАТ [20, 21] (рис. 6).

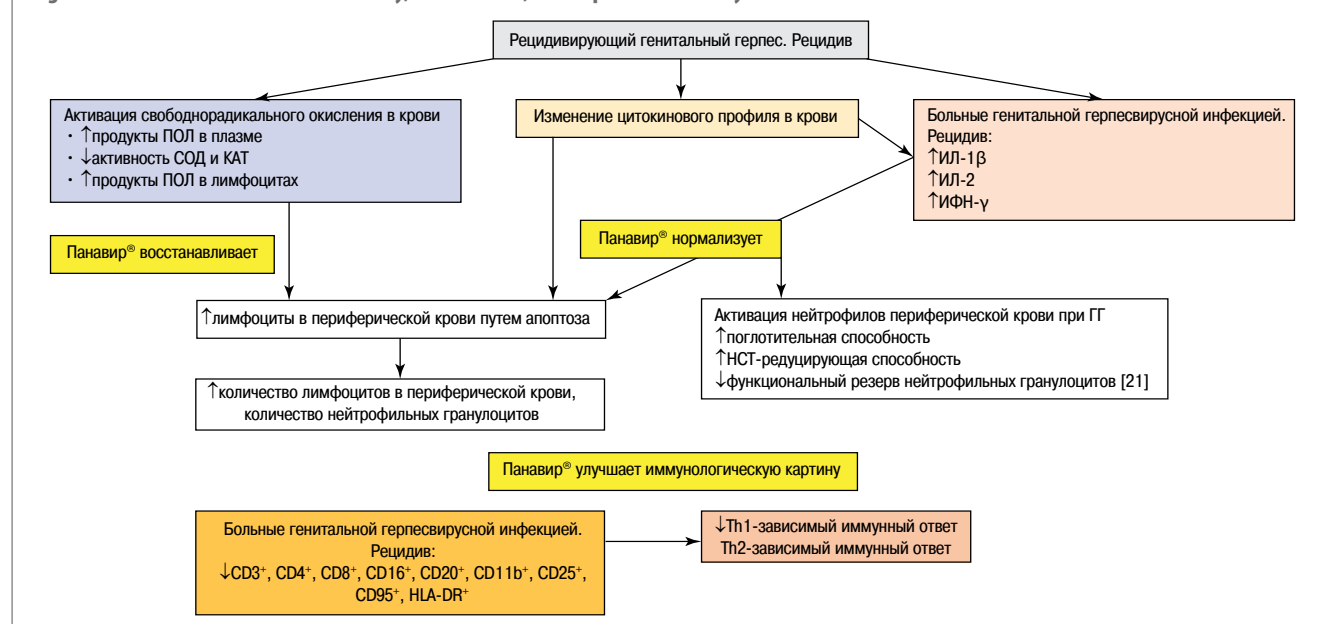
Установлено значимое снижение активности СОД и КАТ, что свидетельствует об угнетении антиоксидантной защиты у пациенток с эпизодом ГГ. Наличие окислительного стресса быть связано с расходом СОД и КАТ на нейтрализацию активных форм кислорода в результате «респираторного взрыва» фагоцитирующих клеток в присутствии вирусного агента (см. рис. 6).

Уменьшение антиоксидантной активности в крови может выступать одной из причин увеличения содержания продуктов ПОЛ в плазме и служить маркером окислительного стресса, возникающего при рецидиве ГГ [5]. Дальнейшее исследование механизма активности Панавир® показало, что, возможно, Панавир® блокируя индуцированную вирусом продукцию активных форм кислорода и повышенную экспрессию цитокинов/хемокинов, снижает прооксидантные показатели липидного экстракта сыворотки крови и эритроцитов пациенток с эпизодом ГГ, влияя на нормализацию провоспалительных факторов сыворотки крови (рис. 7).

Анализ количества рецидивов за 180 дней от момента окончания лечения показал, что 60 (90%) человек из группы 1А не отмечали рецидивов за 180 дней наблюдения, у 6 (9,5%) наблюдали один рецидив продолжительностью $5,70 \pm 1,10$ дня. У 30 (50%) человек из группы 1Б они отмечены достоверно более часто: 1 рецидив продолжительностью $6,10 \pm 1,12$ дня выявлен у 12 (20%) человек, 2 – у 6 (10%), 4 – у 6 (10%). Полу-

Рис. 7. Механизмы реализации противовоспалительной, антиоксидантной, репаративной активности препарата Панавир®, проявляющиеся при лечении рецидивирующего ГГ.

Fig. 7. Mechanisms of anti-inflammatory, antioxidant, and reparative activity of Panavir® in the treatment of recurrent GH.



ченные результаты доказывают клинко-иммунологическую эффективность и противорецидивную активность лечения ГГ с использованием препарата Панавир®.

Выводы

1. У женщин с рецидивом ГГ выявлены нарушения клеточных и гуморальных факторов адаптивного иммунитета: снижение уровня $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов, активности натуральных киллеров, повышение активности клеток с фенотипом $HLA-DR^+$, снижение концентрации ИФН- γ , ИЛ-2, ФНО- α при повышении концентрации ИЛ-8 и 10, нарушения ПОЛ и антиоксидантной защиты, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты.
2. У пациентов с рецидивирующим ГГ в период рецидива под действием комплексной терапии с применением препарата Панавир® (0,04 мг/мл) внутривенно по 5 мл №2 1 раз в день нормализованы уровни цитокинов – медиаторов воспалительной реакции: ИФН- γ , ИЛ-2, 8, 10, ФНО- α , восстановлено количество рецепторов на поверхности лимфоцитов.
3. Применение препарата Панавир® ликвидирует последствия оксидативного стресса, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, чем и повышает эффективность терапии рецидивирующей герпес-вирусной инфекции.
4. Использование препарата Панавир® (0,04 мг/мл) внутривенно по 5 мл №2 1 раз в день способствует благоприятному течению и исходу заболевания, достоверно снижает число рецидивов, удлиняет межрецидивный период.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны ООО «Национальная исследовательская компания».

Disclosure of interest. The authors declare that there are no personal, professional, or financial relationships that could be perceived as a conflict of interest within the scope of this study. The independence of

scientific evaluation, data interpretation, and manuscript preparation was upheld throughout all stages of the work, including the project funding phase provided by National Research Company LLC.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: О.А. Гизингер, А.Р. Газиев, С.В. Стовбун – концепция и дизайн исследования; О.А. Гизингер – сбор и обработка материала, написание текста и научное редактирование; О.А. Гизингер, С.В. Стовбун; А.Р. Газиев – статистический анализ данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: O.A. Gizinger, A.R. Gaziev, S.V. Stovbun – concept and design of the study; O.A. Gizinger – collection and processing of material, writing of the text and scientific editing; O.A. Gizinger, S.V. Stovbun; A.R. Gaziev – statistical analysis of data.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН; выписка из протокола 3/7 заседания от 08.04.2025. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

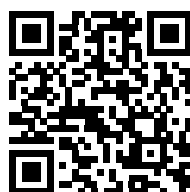
Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; extract from the minutes of the 3/7 meeting of 08.04.2025. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «Национальная исследовательская компания». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was prepared with financial support from National Research Company LLC. The sponsor had no involvement in data collection, analysis, or interpretation of results. The authors maintained independence of opinions during manuscript preparation.

Литература/References

1. Попова Т.Е., Охлопкова Е.Д., Таппахов А.А., и др. Влияние вирусов семейства герпес на течение новой коронавирусной инфекции. *Якутский медицинский журнал*. 2022;(4):75-8 [Popova T, Okhlopova E, Tappakhov A, et al. The influence of herpes family viruses on the course of novel coronavirus infection. *Yakut Medical Journal*. 2022;(4):75-8 (in Russian)]. DOI:10.25789/ymj.2022.80.20
2. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Кузина Т.В. Опыт применения противовирусного препарата Панавир при лечении беременных с генитальными герпес-вирусными инфекциями. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(6):73-6 [Kononova IN, Oboskalova TA, Kuzina TV. Experience with the antiviral drug Panavir used to treat pregnant women with genital herpesvirus infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(6):73-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201717673-76
3. Подзолкова Н.М., Зефирова Т.П., Созаева Л.Г., Садыкова Д.А. Вагинальные инфекции у беременных: диагностика, новые парадигмы терапии. *Гинекология*. 2025;27(1):4-11 [Podzolkova NM, Zefirova TP, Sozaeva LG, Sadykova DA. Vaginal infections in pregnant women: diagnosis, new paradigms of therapy. A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2025.1.203164
4. Воронцова З.А., Жилиева О.Д., Шишкина В.В., и др. Гистологическая характеристика плацент при острой генитальной герпес-вирусной инфекции. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2023;12(1):20-8 [Vorontsova ZA, Zhilyaeva OD, Shishkina VV, et al. Histological Properties of Placentas in Acute Herpes Simplex Virus Infection. *Affecting Genitals. Journal of Anatomy and Histopathology*. 2023;12(1):20-8 (in Russian)]. DOI:10.18499/2225-7357-2023-12-1-20-28
5. Гизингер О.А., Зиганшин О.Р., Шеметова М.А. Иммунный статус, система перекисного окисления липидов, факторы антиоксидантной защиты у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. *Медицинская иммунология*. 2017;19(S):131 [Gizinger OA, Ziganshin OR, Shemetova MA. Immunnyi status, sistema perekisnogo okisleniia lipidov, faktory antioksidantnoi zashchity u bol'nykh s retsidiviruiushchei herpesvirusnoi infektsiei. *Meditinskaiia immunologiia*. 2017;19(S):131 (in Russian)].
6. Аногенитальная герпетическая инфекция 2024. Клинические рекомендации. М. 2024 [Anogenital'naia gerpeticheskaia infektsiia 2024. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow. 2024 (in Russian)].
7. Stovbun SV, Kalinina TS, Zlenko DV, et al. Antiviral potential of plant polysaccharide nanoparticles actuating non-specific immunity. *Int J Biol Macromol*. 2021;182:743-4. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2021.03.135
8. Доброхотова Ю.Э., Коннова И.В. Оптимизация лечения цервицитов у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией. *Актуальные вопросы женского здоровья*. 2023;1:13-7 [Dobrokhotova YuE, Konnova IV. Optimization of treatment of cervicitis in patients with persistent herpesvirus infection. *Current Issues of Women's Health*. 2023;1:13-7 (in Russian)].
9. Дольникова О.А., Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Роль метаболических нарушений в патогенезе рецидивирующего генитального герпеса. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(27):28-32 [Dol'nikova OA, Letiaeva OI, Ziganshin OR. Rol' metaboliicheskikh narushenii v patogeneze retsidiviruiushchego genital'nogo herpesa. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2020;16(27):28-32 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-27-28-32
10. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (РОДВК). Клинические рекомендации. М. 2012 [Vedenie bol'nykh s infektsiiami, peredavaemymi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiiami (RODVK). *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow. 2012 (in Russian)].
11. Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологические особенности вариантов течения рецидивирующего генитального герпеса. *Фарматека*. 2021;28(6):51-7 [Shperling NV, Shperling IA. Clinical and immunological features of the variants of the course of recurrent genital herpes. *Pharmateca*. 2021;28(6):51-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2021.6.51-57
12. Кононова И.Н. Оптимизация лечения вульвовагинитов у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2021;6:146-54 [Kononova IN. Optimizatsiia lecheniia vul'vovaginitov u patsientok s persistiruiushchei herpesvirusnoi infektsiei. *Akusherstvo i ginekologiia*. 2021;6:146-54 (in Russian)].
13. Котова Ю.А., Страхова Н.В. Оценка содержания IGG-специфических антител к вирусу простого герпеса и высокочувствительного С-реактивного белка у коморбидных больных ишемической болезнью сердца. *Фундаментальная наука и клиническая медицина*. 2021;113-4 [Kotova YuA, Strakhova NV. Otsenka sodержaniia IGG-spetsificheskikh antitel k virusu prostogo herpesa i vysokochuvstvitel'nogo S-reaktivnogo belka u komorbidnykh bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa. *Fundamental'naia nauka i klinicheskaia meditsina*. 2021;113-4 (in Russian)].
14. Амири Ф.С. Взаимосвязь повышенного уровня растворимого рецептора интерлейкина-2 в сыворотке крови и почечных исходов при гематофагитарном лимфоцитозе. *Нефрология*. 2025;28(4):100-10 [Amiri FS. The relationship between elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptor and renal outcomes in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2025;28(4):100-10 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2024-28-4-100-110
15. Стовбун С.Б., Берлин А.А., Михайлов А.И., и др. Физико-химические свойства высокомолекулярного растительного полисахарида класса гексозных гликозидов (Панавир) с противовирусной активностью. *Российские нанотехнологии*. 2012;7(7-8):112-5 [Stovbun SV, Berlin AA, Mikhailov AI, et al. Fiziko-khimicheskie svoistva vysokomolekuliarnogo rastitel'nogo polisakharida klassa geksoznykh glikozydov (Panavir) s protivovirusnoi aktivnost'iu. *Rossiiskie nanotekhnologii*. 2012;7(7-8):112-5 (in Russian)].
16. Чернова Н.И., Новикова Д.Б. Генитальная герпетическая инфекция в практике дерматовенеролога и акушера-гинеколога: вопросы междисциплинарного взаимодействия. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022;(2):37-42 [Chernova NI, Novikova DB. Genital herpes in the practice of a dermatovenerologist and obstetrician-gynecologist: issues of interdisciplinary interaction. *Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections*. 2022;(2):37-42 (in Russian)]. DOI:10.46393/27826392_2022_2_37
17. Gazzola R, Pasini L, Cavallini M. Herpes virus outbreaks after dermal hyaluronic acid filler injections. *Aesthet Surg J*. 2012;32(6):770-2. DOI:10.1177/1090820X12452293
18. Доброхотова Ю.Э., Конова И.А., Мандрыкина Ж.А. Значение противовирусной терапии в комплексном лечении дистрофических заболеваний вульвы. *Актуальные вопросы женского здоровья*. 2023;(1):8-12 [Dobrokhotova YuE, Konova IA, Mandrikina YA. The value of antiviral therapy in the complex treatment of dystrophic diseases of the vulva. *Current Issues of Women's Health*. 2023;(1):8-12 (in Russian)]. DOI:10.46393/2713122X_2023_1_8
19. Камбачокова З.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных рецидивирующим генитальным герпесом. *Журнал инфектологии*. 2011;3(2):63-7 [Kambachokova ZA. Condition peroxidations of lipids and antioxidative systems with patients' relapsing genital herpes. *Journal Infectology*. 2011;3(2):63-7 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2011-3-2-63-67
20. Fichorova RN, Morrison CS, Chen PL, et al. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age. *PLoS One*. 2020;15(1):e0224359. DOI:10.1371/journal.pone.0224359
21. Гизингер О.А., Зиганшин О.Р., Шеметова М.А. и др. Оценка и коррекция иммунного статуса, системы перекисного окисления липидов у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией гениталий. *Российский иммунологический журнал*. 2017;2:283-4 [Gizinger OA, Ziganshin OR, Shemetova MA, et al. Evaluation and correction of immune status, Lipid peroxidation system in patients with recurrent Herpes virus infection of genital. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*. 2017;2:283-4 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received: 22.04.2025

Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
05.05.2025