

Галавит в терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции

А. Е. Шульженко, И. Н. Зуйкова

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВА

АПРЕЛЬ № 3 /2003

врачебная практика

Генитальный герпес (ГГ) в настоящее время относится к наиболее частым заболеваниям, передаваемым половым путем, и представляет собой одну из наиболее социально значимых проблем в медицине. Частота генитального герпеса, регистрирующаяся в разных странах, значительно увеличилась за последние годы, что во многом связано с распространением бессимптомной и недиагностированной герпетической инфекции.

По современным оценкам в России, число больных, обращающихся по поводу генитального герпеса, составляет около 15% от реальной частоты заболевания, а общее число больных, страдающих острыми и рецидивирующими формами ГГ, может составлять около 8 млн. человек. В целом у 90% взрослого населения в крови содержатся антитела к вирусам простого герпеса, при этом многие из них ни разу не переносили клинически выраженного эпизода заболевания.

В зависимости от биологических свойств и путей передачи вирусы простого герпеса (ВПГ) условно подразделяют на два типа: ВПГ первого типа (ВПГ 1) и ВПГ второго типа (ВПГ 2). В подавляющем большинстве случаев при генитальном герпесе инфекционным агентом является ВПГ 2, при этом в 10-26% случаев генитальный герпес вызван ВПГ 1, что объясняется орально-генитальным путем заражения. Заболевание передается как от больного генитальным герпесом, так и от носителей вируса, не имеющих (что особенно важно) клинических проявлений заболевания. Следует отметить, что наличие инфицированности ВПГ 1 не предотвращает возможности реинфицирования ВПГ 2, при этом вполне вероятно одновременное сосуществование нескольких видов и штаммов вирусов.

Входными воротами для генитального герпеса служат кожные покровы, слизистые оболочки половых органов. Далее вирус распространяется преимущественно по нервным окончаниям, а также по гематогенным и лимфогенным путям. Спектр клинических проявлений герпетической инфекции характеризуется значительным полиморфизмом вследствие тропизма ВПГ к эпителиальным и нервным тканям и зависит от места локализации патологического процесса, его интенсивности и распространенности, а также состояния иммунной системы.

Согласно данным исследователей только 20% инфицированных ВПГ имеют диагностированный генитальный герпес, 60% - нераспознанный симптоматический генитальный герпес (атипичную форму) и 20% - бессимптомный герпес. Бессимптомная форма представляет наибольшую эпидемиологическую угрозу, т. к. больные с бессимптомным генитальным герпесом чаще всего становятся источниками инфицирования, а беременные женщины - источником инфицирования ребенка.

Герпетическая инфекция, наряду с цитомегаловирусной, является одним из главных повреждающих факторов плода и новорожденного, вызывая увеличение самопроизвольных аборт, преждевременных родов, рождение детей с патологией ЦНС и внутренних органов. Кроме того, многочисленные исследования показали наличие связи между рецидивирующей герпесвирусной инфекцией и развитием онкологической патологии у женщин.

Исследования последних лет указывают на частое сочетание герпетической инфекции гениталий с хламидиями, микоплазмами, трихомонадами, гарднереллами, грибами рода *Candida*. Длительная персистенция герпесвирусов в организме человека и специфический иммунодефицит, сформированный у больных рецидивирующим генитальным герпесом, способствуют присоединению других инфекций урогенитального тракта.

Характерной особенностью герпесвирусов является способность, попав однажды, пожизненно персистировать в организме хозяина и вызывать многообразные формы заболеваний на фоне иммунной дисфункции. В латентной фазе экспрессируется ограниченное количество вирусных генов, продукты которых поддерживают вирус в неактивном состоянии. Реактивация, т. е. переход от персистенции к активной репликации, наблюдается при нарушении динамического равновесия между иммунным гомеостазом и вирусами, что отражает срыв контролирующих механизмов хозяина. Способность к длительному персистированию обуславливается наличием у герпесвирусов многочисленных механизмов, воздействующих на формирование противовирусной иммунной защиты и приводящих к уклонению патогенов от иммунологического надзора. Индуцированное вирусами ослабление иммунной защиты позволяет им благополучно размножаться и распространяться в организме хозяина в течение длительного времени.

Таким образом, в лечении рецидивирующего генитального герпеса до сих пор, несмотря на существенное развитие фармакологической терапии, имеются значительные методические и практические трудности. Современные фармакологические методы не способны прервать длительную персистенцию герпесвирусов в организме человека, а также бессимптомное вирусовыделение.

В тактике лечения генитального герпеса можно выделить следующие задачи:

- 1) ослабление выраженности клинических симптомов инфекции (зуд, жжение, боль, лихорадка и лимфоаденопатия);
- 2) сокращение срока полной реэпителизации поражения;
- 3) уменьшение частоты и тяжести рецидивов;
- 4) предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Для достижения этих задач в настоящее время используются следующие подходы: противовирусная химиотерапия, иммунотерапия и комбинация этих методов.

“Золотым стандартом” противогерпетической химиотерапии является первый лечебный синтетический нуклеозид - Ацикловир, ациклический аналог гуанозина. Гуанозин - один из самых частых концевых и внутренних нуклеозидов ДНК герпес-вирусов и составляет 16% всех повторов в цепях ДНК герпеса, что обусловило очень высокую терапевтическую активность Ацикловира. Механизм действия Ацикловира основан на его высокоспецифичности в отношении вирусной тимидинкиназы, которая фосфорилирует Ацикловир. ДНК-полимераза вируса ошибочно включает фосфорилированный Ацикловир вместо естественного дезоксирибонуклеотрифосфата в концевые участки новых вирусных ДНК. Это обрывает процесс репликации вируса на любой стадии, и новые генерации вирусов не образуются.

В последнее время синтезированы и широко используются новые противовирусные препараты этой группы Валтрекс и Фамвир, в которых преодолен основной недостаток Ацикловира - низкая биодоступность при пероральном применении.

К настоящему времени более 50 млн. человек успешно прошли лечение Ацикловиром и его аналогами различными способами - местно, орально и парентерально, короткими и многолетними курсами. Следует отметить, что при длительном приеме (превентивная терапия), помимо снижения частоты рецидивов, отмечается уменьшение бессимптомного выделения вируса. Следовательно, это теоретически может снижать риск передачи вируса. Однако в ряде случаев даже на фоне длительной превентивной терапии могут возникать обострения и эпизоды бессимптомного вирусывыделения, при которых не исключена возможность неумышленного инфицирования половых партнеров. Это объясняется, прежде всего, развитием устойчивости вируса герпеса к Ацикловиру.

За последние 10 лет увеличилось число исследований, в которых показано, что изоляты вируса простого герпеса (ВПГ 2), полученные от пациенток с продолжающимися рецидивами генитального герпеса на фоне длительной супрессивной терапии (более 4 мес.), обладают резистентностью по отношению к Ацикловиру. Кроме того, ни один из существующих противовирусных препаратов не способен элиминировать вирус из организма.

Поэтому наиболее перспективным представляются методы сочетанного применения химиопрепаратов и иммунотерапии с целью стимуляции звеньев иммунной системы больных генитальным герпесом, тем самым, способствуя блокаде репродукции вируса.

Таким образом, в настоящее время являются актуальными вопросы включения в терапию рецидивирующего генитального герпеса препаратов иммуномодулирующей направленности и изучения эффективности схем комплексной терапии.

Целью данного исследования являлось изучение эффективности применения препарата Галавит (ЗАО "Центр современной медицины Медикор", Россия) в комплексной терапии у пациентов с хронической рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования было отобрано 30 человек в возрасте от 16 до 65 лет с клиническими проявлениями генитальной формы герпесвирусной инфекции, резистентной к противовирусной терапии. Критериями отбора являлись: наличие анамнеза герпетического поражения половых органов; клиническая картина рекуррентного герпеса половых органов в периоде продромы или обострения, при этом не более 48 часов от момента появления высыпаний, а также полноценная контрацепция у женщин детородного возраста.

На предварительном этапе отбора методом произвольной выборки были сформированы две группы пациентов. В основную группу вошли 20 человек, которые получали базисную терапию Валтрексом по 500 мг 2 раза в день в комплексе с Галавитом - по 100 мг в/м ежедневно 5 инъекций, далее по 100 мг через день еще 15 инъекций. Контрольную группу составили 10 человек, которые получали только базисную терапию Валтрексом (табл. 1).

Анамнестически в обеих группах средняя продолжительность заболевания (время с момента появления первого клинического эпизода) составила 3 года, частота рецидивов - не менее 6 раз в год (средняя частота по обеим группам - 8 раз в год).

До лечения всем пациентам для подтверждения наличия герпесвирусной инфекции проводилась ПЦР-диагностика (выявление ВПГ 2 в 100 % случаев).

У всех пациентов были жалобы на пузырьковые или эрозивные высыпания в области гениталий, зуд, жжение.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты прошли комплексное клиническое и лабораторное обследование до приема препаратов, на 6-й день от начала приема и после окончания приема препаратов.

Объективное обследование включало в себя наружный осмотр места поражения. Оценивалось состояние кожных покровов и слизистых: наличие пузырьков, язвочек, корочек, гиперемии. Выяснялись жалобы пациента (зуд, жжение, общее состояние, температура, миалгия).

Для оценки степени выраженности местных симптомов больной опрашивался по следующей шкале оценок:

0. Боль и зуд отсутствуют.

1. Симптомы выражены слабо.

2. Симптомы выражены умеренно.

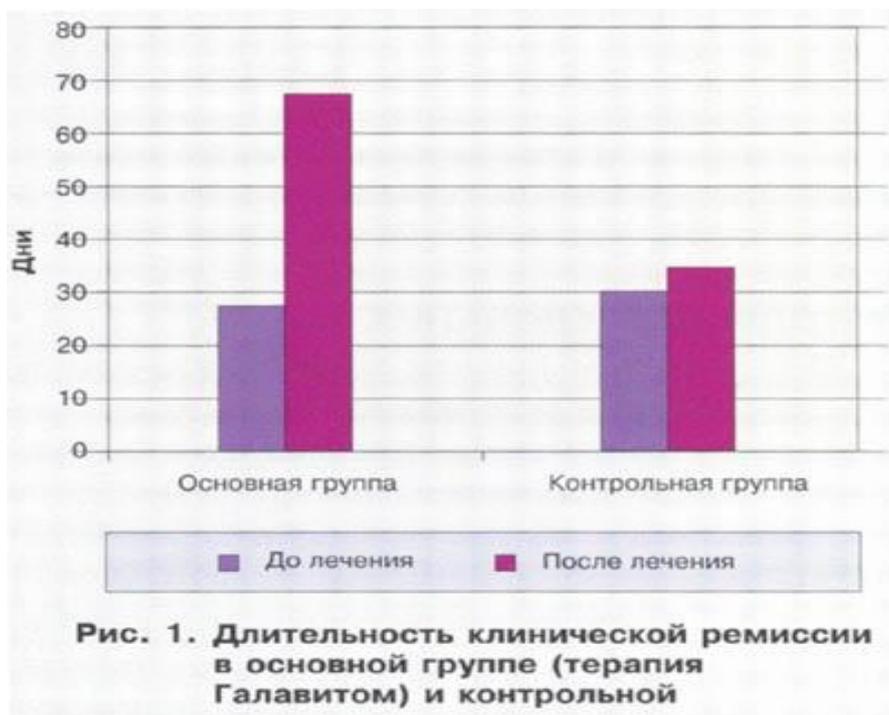
3. Симптомы выражены сильно.

Общая площадь поражения подсчитывалась путем суммирования размеров площадей отдельных поражений.

Лабораторное обследование включало в себя: общеклиническое исследование крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ), определение иммунного статуса (субпопуляции лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8 +, CD16+, CD25+, HLA-DR в периферической крови, содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке, ИФН-статус с определением уровня ИФН-α в сыворотке, его спонтанной и стимулированной продукции, определение спонтанной и стимулированной продукции ИФН-γ), биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, АЛТ/АСТ, тимоловая проба), общий анализ мочи, идентификация возбудителя в мазках методом ПЦР.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ГГ, охваченных исследованием

Группа	Общая численность	Соотношение в группе по полу, %		Средний возраст, лет	
		муж.	жен.	муж.	жен.
основная	20	35	65	38,3	31,5
контрольная	10	40	60	40,2	39,6



РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности лечения осуществлялась по первичному и вторичным критериям. Первичным критерием служило время достижения полного выздоровления (полная реэпителизация), вторичными были время, необходимое для образования корочек, и время продолжительности местных симптомов (боль, зуд).

В основной группе больных исчезновение везикул и образование корочек на фоне лечения **Галавитом** отмечалось уже на третий день от начала лечения, в то время как в контрольной группе острая фаза местного воспаления купировалась лишь к пятому дню. Полная реэпителизация в основной и контрольной группах наступила к началу седьмого дня лечения. При этом возбудитель ВПГ 2 в мазках методом ПЦР не выявлялся у 97% больных основной группы и у 95% больных группы контроля. В процессе лечения препаратом свежие высыпания ни у кого не наблюдались.

Кроме того, отмечено увеличение длительности клинической ремиссии в отдаленном периоде в основной группе до 4 месяцев (в среднем до 68 дней), в контрольной группе она осталась практически без изменений - 35 дней (рис. 1).

Как уже упоминалось выше, у пациентов, страдающих генитальной рецидивирующей герпесвирусной инфекцией, имеется специфический иммунодефицит, сформированный персистенцией вируса герпеса в организме. Этот факт подтвердился при обследовании больных, охваченных данным исследованием, у них выявлялись лабораторные признаки вторичного иммунодефицита.

В иммунном статусе пациентов, страдающих генитальной герпесвирусной инфекцией, наиболее значимые изменения касались показателей, играющих важную роль в противовирусной защите: содержания CD4+ лимфоцитов, NK-клеток, уровня выработки ИФН-α и γ (табл. 2).

Исходно в основной и контрольной группе было снижено содержание CD4+ лимфоцитов (28% и 27% соответственно) и NK-клеток (7% и 8% соответственно). Эти изменения отражают способность вирусов герпеса угнетать ответ Т-лимфоцитов и NK-клеток, воздействуя на систему МНС (главный комплекс гистосовместимости). Кроме того, отмечалось одинаковое для обеих групп снижение уровней выработки ИФН-α и γ. Снижение продукции ИФН-α, играющего важнейшую роль в осуществлении противовирусной защиты, может способствовать развитию вирусной инфекции. Недостаточность продукции "иммунорегуляторного" ИФН-γ отражает нарушение функциональной активности CD4+ клеток у больных с рецидивирующим генитальным герпесом, которая также вносит заметный вклад в формирование у больных иммунной дисфункции. В целом снижение реактивности клеточного звена и системы интерферона способствует хроническому часто рецидивирующему течению герпесвирусной инфекции.

Таблица 2. Изменения в иммунограмме, наблюдаемые у пациентов с ВПГ 2 до и после лечения

Показатели иммунограммы	Норма	До лечения		После лечения	
		Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
CD4+, %	31 -49	28,3 ± 2,6	27,4 ± 2,8	45,4 ± 3,5*	30,7 ± 2,6
NK, %	10- 20	7,2 ± 1,4	8,6 ± 1,3	14,4 ± 1,2*	9,3 ± 1,3
ИФН-γ, пкг/мл	0-50	2,0 ± 0,7	2,0 ± 0,8	20,6 ± 4,5**	12,4 ± 4,8
ИФН-α, пкг/мл	5-10	5,4 ± 1,2	4,2 ± 1,4	13,4 ± 2,1**	8,2 ± 2,8

*Достоверно отличается от исходного значения - p<0,01.

**Достоверно отличается от исходного значения - p<0,05.

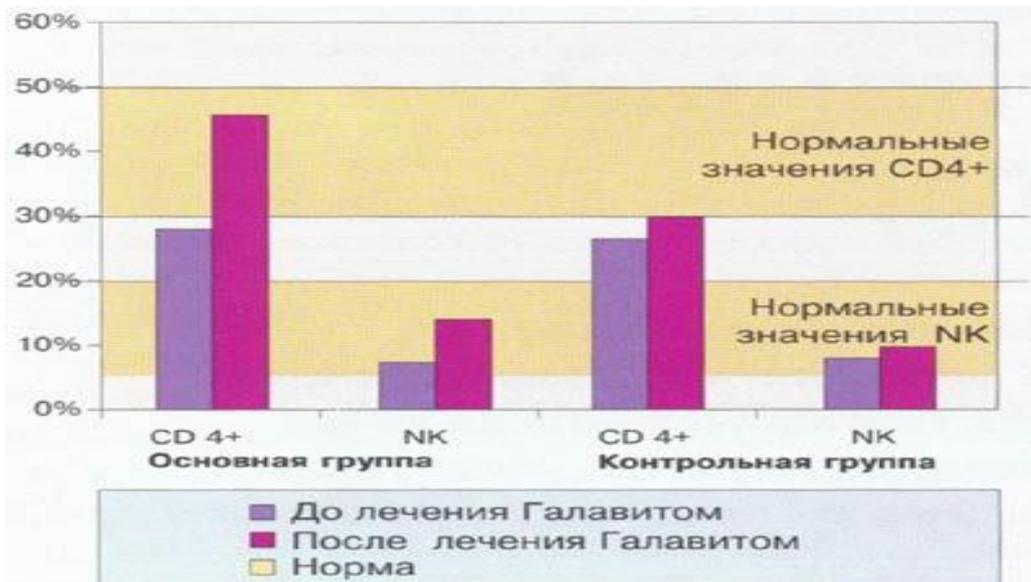


Рис. 2. Основные изменения в иммунограмме у пациентов с ВПГ 2 в основной и контрольной группе до и после терапии Галавитом

При анализе влияния терапии **Галавитом** в основной группе отмечалось достоверное увеличение количества CD4+ лимфоцитов и NK-клеток до нормальных величин (рис. 2). Помимо снижения количества иммунокомпетентных клеток, при герпесвирусной инфекции характерно также снижение их функциональной активности, что проявляется в снижении выработки цитокинов и, в частности, интерферонов.

Так, в основной группе наблюдался подъем уровней ИФН- α и γ (рис. 3). Повышение выработки ИФН- α способствует подавлению репликации вируса, увеличивая экспрессию антигенов МНС I класса, вследствие чего повышается чувствительность вирус-инфицированных клеток к цитотоксическому действию Т-лимфоцитов. Кроме того, под действием ИФН- α активируются NK-клетки, в результате чего усиливается синтез ИФН- γ являющегося важнейшим фактором в дифференцировке Т-хелперов и развитии противовирусной защиты.

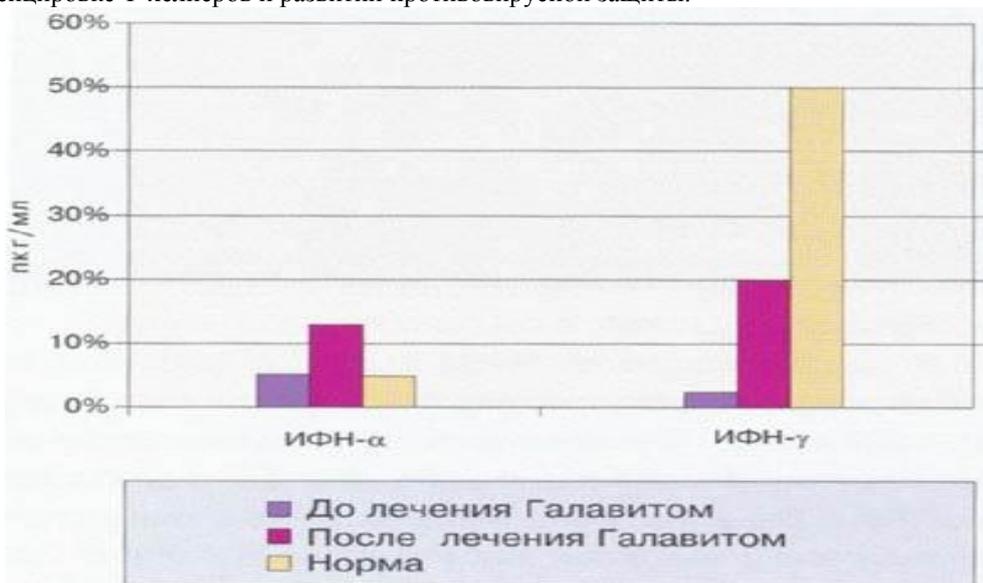


Рис. 3. Изменения уровня ИФН- α и ИФН- γ у пациентов основной группы с ВПГ 2 до и после лечения Галавитом

В целом после приема **Галавита** у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией отмечалось некоторое восстановление содержания и функциональной активности клеток (Т-хелперов, NK-клеток), участвующих в подавлении репликации вируса, что отразилось в увеличении длительности периода ремиссии.

В контрольной группе таких изменений не наблюдалось; после проведения курса базисной терапии отмечалась тенденция в сторону повышения только уровня интерферонов. По данным общеклинических и лабораторных методов исследования, побочных эффектов и осложнений при приеме препарата **Галавит** не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Препарат **Галавит** оказывает иммунокорректирующее действие на систему иммунитета у больных, страдающих хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией, увеличивая содержание CD4+ лимфоцитов и NK-клеток, активирующих систему интерферона.

2. Применение **Галавита** в комплексной терапии пациентов с генитальной формой хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции сокращает длительность рецидивов и заметно уменьшает их частоту в отдаленном периоде.