

## КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Останніми роками герпетична інфекція (ГІ) широко розповсюджена, наявна тенденція до збільшення кількості хворих на герпес.

Захворювання, зумовлені вірусом простого герпесу (ВПГ), як правило, з довільним перебігом, досить контагіозні. Збудники передаються різними шляхами, але інфікування в більшості випадків відбувається при близьких фізичних контактах. Вірусна інфекція розповсюджується при генітальних, орогенітальних і анальних статевих зносинах, під час пологів, коли новонароджені заражаються від інфікованої матері. Можливе внутрішньоутробне інфікування плода.

Локалізація герпетичних уражень значною мірою залежить від типу вірусу; терміну, що минув з моменту інфікування; виразності загальних і місцевих реакцій організму; топографії уражень.

Клінічні прояви ГІ значно варіюють. Спостерігаються ураження шкірних покривів і слизових оболонок, очей, нервової системи, зовнішніх, внутрішніх і статевих органів, прямої кишки, результатом чого можуть бути безплідність, патологія вагітності, потенціювання раку шийки матки і передміхурової залози. Поряд з цим, відзначається велика питома вага торпідних і латентних форм хвороби, персистенція ВПГ в організмі.

Як правило, ВПГ-1 спричинює оральні й окулярні ураження; ВПГ-2 індукує здебільшого ураження статевих органів; ВПГ-6 може стати причиною гематологічних порушень, уражень сполучної тканини;

ВПГ-7 відіграє етіологічну роль при синдромі хронічної слабкості, лімфаденопатії; ВПГ-8 при асоціації з ВІЛ зумовлює появу саркоми Капоші; вірус *Varicella zoster* — збудник оперізувального герпесу і вітряної віспи; вірус Епштейна — Барра може спричинити інфекційний мононуклеоз, лімфому Беркитта; ЦМВ — у випадках внутрішньоутробного інфікування спричинює ураження печінки, легень, ЦНС, а при асоціації з ВІЛ-інфекцією, у разі інших виражених імунodefіцитів у пацієнтів діагностується маніфестна ЦМВІ (інтерстиціальна пневмонія, енцефаліт, полірадикулопатія, ретиніт, езофагіт, нефрит, коліт) [5].

У 73 % дорослого населення виявлені антитіла до ВПГ-2, який найчастіше спричинює розвиток генітального герпесу. Інфікування ВПГ-2 відбувається переважно при статевих контактах, вхідними воротами при цьому є шкіра та слизові оболонки, надалі вірус розповсюджується нейрогенним, гематогенним і лімфогенним шляхами.

Для ВПГ характерна довільна персистенція у вигляді двониткових кільцевих форм ДНК у нейронах чутливих гангліїв, хоча в крові перехворілих знаходяться віруснейтралізуючі антитіла. Однак вони не перешкоджають персистуванню вірусу та розвитку латентної інфекції, яка чергується з періодами загострення.

Реактивація вірусу є процесом, при якому знімається регулярне блокування і реплікація вірусу повертається на звичайний активний рівень.

Ослаблення імунних реакцій, пов'язане з рецидивами захворювання, вважається результатом генерації супресорних клітин, здатних знижувати проліферативну реакцію стимульованих ВПГ імунотентних клітин.

Рецидивного характеру генітальний герпес набуває приблизно в 1/3 інфікованих людей. Рецидиви інфекції трапляються частіше після первинної інфекції ВПГ-2, ніж ВПГ-1. Терміни виникнення варіюють, але зазвичай (у 50 % хворих) хвороба розвивається протягом наступних 6 міс.

Доведено, що персистенція герпес-вірусів у організмі людини пов'язана з їхньою здатністю уникати імунологічного контролю, а також залежить від вихідного стану системи імунітету. До того ж багато інших факторів негативно впливають на стан імунної системи: вплив сонячного випромінювання, респіраторні й інші інфекції, порушення травлення, фізичні або емоційні стресові ситуації, соціально-психологічна напруженість, погіршення екологічної обстановки. Таким чином, створюються умови для активації вже існуючої латентної інфекції, що призводять до більш тяжкого перебігу та частих рецидивів захворювання. У свою чергу, тривалий хронічний процес сприяє негативній імунній перебудові організму — розвитку вторинної імунної недостатності з пригніченням реакцій клітинного імунітету, зниженням неспецифічного захисту організму, що виражається в пригніченні  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонпродукуючої здатності лейкоцитів.



Етіопатогенетичний ланцюг подій, очевидно, складається з трьох основних ланок: інфекційний процес — вторинний імунodefіцит — основне захворювання.

Дослідження імунного статусу до лікування хворих з хронічними запальними захворюваннями виявило зниження як загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, так і коефіцієнта Тх/Тс (рис. 1).

Серйозні порушення спостерігаються в інтерфероновому статусі хворих. Продукція  $\alpha$ -ІФН у більшості обстежених була знижена в 2–4 рази порівняно з нормою, а найбільш патогномонічним показником ІФН-дефіциту є знижена практично до нуля продукція  $\gamma$ -ІФН (рис. 2).

Лікування хронічних, часто рецидивуючих форм герпетичної інфекції дотепер наражається на певні труднощі. Для терапії герпетичних захворювань запропоновано численний арсенал препаратів направленої етіопатогенетичної та імункоригувальної дії. Близько 80 % усіх існуючих антивірусних препаратів становлять антигерпетики.

Однією з найбільш перспективних груп медикаментів, що мають високу лікувальну ефективність щодо герпетичної інфекції, є група препаратів з інтерфероніндукуючою активністю — індуктори ІФН. У медичній практиці для лікування

герпесвірусних інфекцій застосовують як екзогенний ІФН у вигляді мазей і ін'єкцій, так і ендогенний ІФН, що індукується, який має пряму протівірусну дію, а також чинить стимулювальний вплив на різні механізми специфічної і неспецифічної резистентності: фагоцитоз, утворення антитіл й ін.

До такого типу препаратів належить вітчизняний індуктор інтерферону — Аміксин.

Новий вітчизняний препарат Аміксин — це низькомолекулярна синтетична сполука класу флуоренонів, він є першим пероральним індуктором ендогенного інтерферону.

Фармакокінетичні дослідження Аміксину довели його швидке проникнення в кров, широке розповсюдження в органах, тканинах і біологічних рідинах організму, низьке зв'язування з білками.

Доклінічні випробування засвідчили відсутність мутагенного, тератогенного, ембріотоксичного, канцерогенного та інших токсичних впливів препарату.

Аміксин унікальний за своєю фармакологічною дією. Він володіє комплексом біологічно цінних властивостей: протівірусних [1; 3; 6], інтерфероніндукуючих [1; 3], імункомодулювальних [2–4], протипухлинних [2–4], протизапальних [7], антимікробних [8], ферментативних [9], радіопротекторних [10] та ін.

Встановлено [3; 6], що до дії Аміксину чутливі не тільки РНК-вмісні віруси (ортоміксо-, рабдо-, тога-, пікорна-, ретровіруси), але і ДНК-вмісні герпесвіруси (простого герпесу I і II типів, *Herpes Zoster*, Епштейна — Барра, цитомегаловіруси).

Аміксин стимулює утворення в організмі  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -типів інтерферонів [3]. При пероральному застосуванні пік нагромадження інтерферону в крові відмічається через 12–18 год; максимальні рівні інтерферону зареєстровані в кишечнику та печінці. При парентеральних шляхах введення високий рівень інтерферону спостерігається в органах, багатих на лімфоїдну тканину (тимус, лімфовузли, селезінка), і мозку. У легенях і нирках при всіх способах введення рівень синтезу інтерферону залишається низьким. У лейкоцитах людини Аміксин індукує інтерферон, рівень якого дорівнює 250 ОД/мл, але не індукує його у культурах фібробластів і В-клітин. Основними продуцентами інтерферону у відповідь на введення Аміксину є клітини епітелію кишечника, гепатоцити, Т-лімфоцити і гранулоцити.

Імункомодулювальний ефект Аміксину виявляється в стимуляції стовбурових клітин кісткового мозку, залежно від дози — в посиленні антитілоутворення, зменшенні ступеня імунODEPRESії, відновленні співвід-

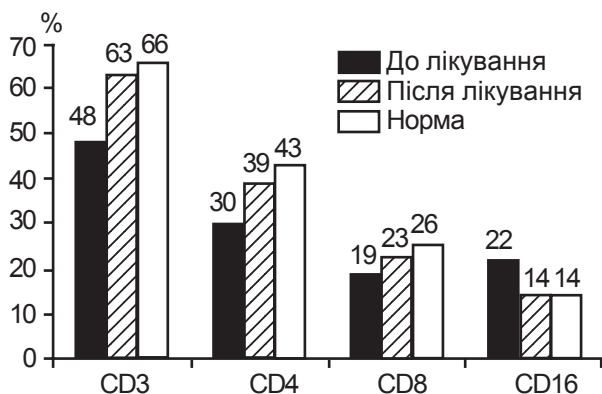


Рис. 1. Результати дослідження імунного статусу хворих із хронічними запальними захворюваннями

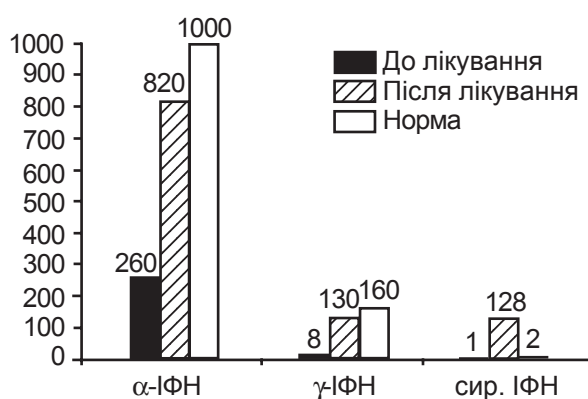


Рис. 2. Інтерфероновий статус обстежених пацієнтів



ношення Т-супресори / Т-хелпери [2; 3].

Вивчена імунотропна активність Аміксину і його аналогів, яка оцінюється за їхньою здатністю змінювати інтенсивність імунної відповіді на тест-антиген. Показано, що Аміксин при певних схемах введення на 25–50 % пригнічує Т-залежні ефекторні реакції.

Препарат сполучається з традиційними терапевтичними засобами — антибіотиками, вітамінами, імунопрепаратами тощо.

Будучи поліклональним стимулятором, Аміксин спричинює синтез інтерферонів I і II типів у Т-лімфоцитах, ентероцитах кишечника, гепатоцитах, гранулоцитах, проникає через гематоенцефалічний бар'єр, що пояснює його здатність індукувати інтерферон у клітинах мозку. Динаміка появи інтерферону після введення Аміксину характеризується певною послідовністю: кишечник (через 4–6 год) — кров і печінка (12–24 год) — інші органи (легені, селезінка, мозок) і тканини (48 год).

Важливою особливістю Аміксину є тривала циркуляція (до 8 тиж) терапевтичної концентрації інтерферону (50–100 ОД/мл) після прийому препарату по одній таблетці на тиждень протягом 2 міс (термін спостереження).

Як впливає з даних, наведених на рис. 1 і 2, протизапальна терапія із застосуванням Аміксину спричинює нормалізацію показників клітинного імунітету та ІФН-статусу, що добре узгоджується з лабораторними і клінічними показаннями.

Результати, отримані нами у 95 хворих, свідчать про ефективність препарату Аміксин при лікуванні генітального герпесу.

До початку лікування всі пацієнти, що звернулися по допомогу, обстежилися з метою виключення сифілісу і ВІЛ-інфекцій.

Залежно від локалізації, було виділено три стадії герпетичного прогресу:

1-ша стадія — ураження герпесом зовнішніх статевих органів;

2-га стадія — ураження герпесом піхви, шийки матки, уретри;

3-тя стадія — ураження матки, придатків, сечового міхура.

Для діагностики використано такі методи: вірусологічний (культуральний), реакція нейтралізації, реакція зв'язування комплементу (РЗК); реакція імунофлюоресценції (РІФ); імуноферментний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР); метод гібридизації ДНК.

При лікуванні первинного генітального герпесу використовували такі препарати: ацикловір по 200 мг 5 разів на добу протягом 5–10 днів; Аміксин по 250 мг 1 раз на добу — 2 дні, потім по 125 мг 1 раз на день протягом 3–4 тиж; розчини анілінових барвників й ацикловір (крем) наносили на шкірний покрив у місцях уражень 5 разів на добу протягом 5–10 днів.

У лікуванні рецидивного генітального герпесу дотримувалися етапності:

I етап лікування (гостра стадія інфекції) — ацикловір, віролекс, зовіракс (200 мг 5 разів на день протягом 5–10 днів); вальтрекс (500 мг двічі на день протягом 5–10 днів); аскорбінова кислота (по 1 г двічі на день протягом 15 днів); Аміксин (по 250 мг 1 раз на день 2 дні або 125 мг двічі на день 2 дні, потім 125 мг через день протягом 2–4 тиж).

II етап лікування (стадія завершення) — Аміксин (по 125 мг двічі на тиждень протягом 2 міс).

III етап лікування (ремісія) — вакцинотерапія герпетичною вакциною (ремісія не менше 2 міс) (тільки після курсу загальнозміцнювального і симптоматичного лікування). Вакцину вводили внутрішньошкір-

но по 0,2 мг 1 раз на три дні, загалом 5 ін'єкцій, потім перерва 2 тиж і знову по 1 мл 1 раз на 7 днів. У разі появи герпетичних висипів проміжок між ін'єкціями слід збільшити вдвічі.

IV етап лікування — через кожні 6 міс Аміксин (по 125 мг 1–2 рази на тиждень протягом 2–3 міс); вакцинація герпетичною вакциною (0,2 мл внутрішньошкірно 10 днів — курс 5 ін'єкцій).

На всіх етапах у терапію вводяться гепатопротектори, ензими, комплексні вітаміни, що обов'язково містять цинк, або окремо у вигляді цинктералу.

При невротичних розладах у комплексну терапію включаються психотропні препарати, переважно транквілізуючої дії: гідазепам, феназепам й інші у вигляді курсів не менше 1–2 міс. Разом із транквілізаторами призначають антидепресанти.

Місцеве лікування: тушування ерозії розчином анілінових барвників, 1–2%-м розчином азотнокислого срібла, у разі необхідності — мазі з антибіотиками (офлокоїнова та ін.)

Пацієнти були розділені на групи: 35 осіб одержували монотерапію препаратом Аміксин, 30 — Аміксин і стандартну базисну терапію, 30 осіб (контрольна група) — тільки базисну терапію.

Проведена робота дозволила зробити такі висновки:

1. В обстежених пацієнтів до лікування спостерігався тяжкий перебіг генітальної форми хронічного рецидивного герпесу з частотою рецидивів у середньому 12 разів на рік.

2. У пацієнтів, що одержали терапію Аміксином, спостерігалось вірогідне зменшення частоти ( $P < 0,01$ ), тривалості ( $P < 0,01$ ) і тяжкості ( $P < 0,01$ ) рецидивів протягом 6 міс після лікування. У пацієнтів конт-



рольної групи — невірорідне зменшення всіх цих показників ( $P < 0,05$ ).

3. У всіх пацієнтів до лікування виявлена недостатність продукції ІФН- $\alpha$  і - $\gamma$  лейкоцитами крові з нормалізацією цих показників після лікування препаратом Аміксин як у вигляді монотерапії, так і поєднаної ( $\alpha$ -ІФН до лікування становив  $(6,8 \pm 0,8)$  ОД/мл, а після лікування —  $(65,1 \pm 5,4)$  ОД/мл при нормі 64–256 ОД/мл; показник  $\gamma$ -ІФН становив до лікування  $(5,8 \pm 0,9)$  ОД/мл, а після лікування —  $(20,4 \pm 4,2)$  ОД/мл при нормі 16–64 ОД/мл) у середньому в 80 і 100 % пацієнтів відповідно; у контрольній же групі нормалізацію цих показників можна відзначити лише в 27 % пацієнтів.

4. Корекція систем імунітету й інтерферону при застосуванні Аміксину обумовлена:

- стимуляцією стовбурових клітин кісткового мозку;
- активацією макрофагів і цитотоксичних ЕК-клітин;

Таблиця

**Залежність тривалості міжрецидивного періоду від застосування Аміксину в стандартній терапії**

Тривалість міжрецидивного періоду, тиж	Кількість хворих	
	До лікування	Після лікування
2	18	
4	18	
6	28	
8	18	4
10	18	4
12		—
14		5
22		12
28		8
32		7
36		32
40		10
44		7
48		6*

Примітка. \* Спостереження тривають.

— корекцією співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів;

— дозозалежним ефектом на антитілоутворення.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність застосування Аміксину з метою корекції інтерферонового статусу в комплексному лікуванні хворих із герпетичною інфекцією.

При включенні Аміксину до стандартної терапії відзначається подовження міжрецидивного періоду (таблиця).

Вітчизняний препарат Аміксин можна розглядати як цінне поповнення сучасного арсеналу протигерпетичних засобів.

Різноманіття протівірусної активності Аміксину зумовлене поєднанням етіотропних, імуномодулювальних і патогенетичних ефектів.

Підсумовуючи основні достоїнства препарату Аміксин, слід відмітити відсутність токсичності, антигенної активності; універсально широкий протівірусний спектр дії; клінічну ефективність, відсутність побічних ефектів, пролонговану дію. Завдяки добрій сумісності з антибіотиками і засобами традиційної терапії вірусних і бактеріальних захворювань Аміксин є одним з ефективних засобів лікування та профілактики багатьох вірусних інфекцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андронати С. А., Головенко Н. Я., Литвинова Л. А. Пероральний індуктор ендогенного інтерферона «Аміксин» і його аналоги // Журн. АМН України. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.

2. Влияние тилорона на некоторые иммунологические показатели у морских свинок с железистой гиперплазией эндометрия, индуцированной синэстролом / А. В. Богатский, В. Н. Запорожан, С. А. Андронати и др. // Эксперим. онкология. — 1985. — Т. 7, № 5. — С. 64-65, 73.

3. Ершов Ф. И., Чижов Н. П., Тазулахова Э. Б. Противовирусные средства. — СПб., 1993. — 104 с.

4. Хлоргидраты бисосновных эфиров 3,6-дигалогенфлуоренонов, обладающие иммуностимулирующей активностью / Л. А. Литвинова, Г. В. Лемпарт, Т. О. Филиппова и др.: Пат. 1264 Украины, МКИ С07 С 49/80, С07 С 93/14, С07 С 97/10 // Промислова власність. — 1993. — № 3. — 62 с.

5. Мавров І. І. Проблеми захворювань, асоційованих з вірусом простого герпесу // Дерматол. і венерол. журнал. — 2000. — № 1 (9). — С. 81-84.

6. Chandra P., Wright G. J. Tilorone hydrochloride: the drug profile // Topic in Current Chemistry. — 1977. — Vol. 72. — P. 125-148.

7. Effects of tilorone on experimental rat silico-sis / J. H. Cleng, X. F. Ju, F. J. Liu et al. // Chung. Kuo. J.; Hsueh Ko Hsueh Guan Hsueh Pal. — 1983. — Vol. 5, N 1. — P. 25-28.

8. Levy L., Aizer F. The effects of tilorone on mycobacterial infections of mice // Lepr. Rev. — 1978. — Vol. 49, N 3. — P. 215-222.

9. Lullmann-Rauch R. Lisosomal storage of sulfated glycosaminoglycans in renal interstitial cells of rats treated with tilorone // Cell Tissue Res. — 1987. — Vol. 250. — P. 641-648.

10. Talas M., Szolgay E. Radioprotective activity of interferon inducers // Arch. Virol. — 1978. — Vol. 56. — P. 309-315.

