

Лавомакс — новые возможности иммуномодулирующей терапии генитального герпеса

В.Ю. Уджуху, А.А. Кубылинский

Lavomax — new potential of the complex therapy of genital herpes

V.YU. UDZHUKHU, A.A. KUBYLINSKY

об авторах:

В.Ю. Уджуху — профессор кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет (РГМУ) Росздрава, г. Москва, д.м.н.

А.А. Кубылинский — доцент кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

Целью работы явилось изучение клинической эффективности и безопасности лавомакса и патогенетическое обоснование его применения в комплексной терапии больных генитальным герпесом. Под наблюдением находились 64 больных генитальным герпесом.

Диагноз верифицировался на основании результатов иммуноферментного анализа и метода полимеразной цепной реакции. Иммунологические исследования позволили выявить различные нарушения иммунного гомеостаза и естественной резистентности. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение лавомакса в комплексной терапии генитального герпеса патогенетически обосновано. Проведение комплексного лечения с применением лавомакса нормализует иммунный гомеостаз и позволяет быстро купировать клинические проявления герпеса, значительно снижая частоту и длительность рецидивов заболевания.

Ключевые слова: генитальный герпес, комплексная терапия, ацикловир, лавомакс, иммунный гомеостаз.

The goal of this study was to assess clinical efficacy and safety of Lavomax and to provide pathogenetic grounds for its use in the complex therapy of patients suffering from genital herpes. The study subjects were 64 patients suffering from genital herpes.

Their diagnosis was verified on the basis of ELISA and PCR results. Immunoassays revealed various disorders of immune homeostasis and natural resistance. These results confirm that there are pathogenetic grounds to use Lavomax in the complex therapy of genital herpes. Complex treatment with the use of Lavomax normalizes immune homeostasis and quickly reduces clinical manifestations of herpes significantly reducing the frequency and duration of recurrences of the disease.

Key words: genital herpes, complex therapy, Acyclovir, Lavomax, immune homeostasis.

■ Герпес представляет собой серьезную медико-социальную проблему, являясь одной из наиболее распространенных вирусных инфекций человека [1—3]. Заболеваемость генитальным герпесом в России остается высокой. Частота его возникновения неуклонно растет и составляет 7,4 на 100 000 населения [4—6]. По данным серологических исследований [7], у 80% взрослого населения выявляются антитела к вирусу простого герпеса типов 1 и 2 (ВПГ-1, -2) [8—10]. Иммунный патогенез герпеса чрезвычайно сложен

и недостаточно изучен, а многие его стороны по сей день остаются дискуссионными. Существуют две гипотезы, объясняющие механизм персистенции герпетической инфекции. Согласно наиболее популярной «динамической» теории у больных герпесом происходит постоянная репликация и выброс небольшого количества вируса герпеса, что приводит к возникновению микрофокусов инфекции [5].

Терапия генитального герпеса является достаточно сложной [10, 11]. Широко применяемые до насто-

ящего времени ацикловир и его аналоги [12, 13] позволяют значительно сократить продолжительность течения герпеса, уменьшить остроту клинических проявлений, однако не способны предотвратить развитие рецидивов заболевания. В связи с чем возникает необходимость повторного назначения этих препаратов или проведения длительной супрессивной терапии [12]. Применение комплексных методик, включающих иммунные препараты, позволяет повысить клиническую эффективность лечебных мероприятий у больных герпетической инфекцией.

Таким образом, расширение спектра применения у больных герпесом новых препаратов, в том числе иммуномодулирующей направленности, сохраняет несомненную актуальность.

Характеристика пациентов и методы

Целью работы явилось изучение клинической эффективности и безопасности лавомакса (действующее вещество — тилорон) и патогенетическое обоснование его применения в терапии больных генитальным герпесом. Тилорон, являясь индуктором интерферона (ИФН), обладает способностью вызывать длительную циркуляцию в крови терапевтических доз ИФН, которые, предотвращая инфицирование незараженных клеток, стимулируют противовирусную защиту, а также подавляют синтез вирусспецифических белков и внутриклеточное размножение вирусов.

Под наблюдением находились 64 мужчины в возрасте от 20 до 59 лет, страдавшие генитальным герпесом. У 12 (19%) пациентов отмечалась первая манифестация простого пузырькового лишая. У остальных патологический процесс носил рецидивирующий характер. У 14 (22%) больных герпес протекал abortивно с незначительным количеством везикулезных элементов, у 26 (41%) пациентов наблюдалась отечная разновидность, сопровождающаяся яркой, сочной эритемой с большим количеством сгруппированных пузырьков. У 24 (37%) больных герпетическая инфекция протекала тяжело, с возникновением изъязвлений на эрозивных участках кожи и слизистых, присоединением вторичной пиодермии и увеличением регионарных лимфатических узлов. Продромальный период, сопровождавшийся общей слабостью, недомоганием, ознобами, повышением температуры тела до субфебрильных цифр и диспепсическими явлениями, наблюдался у 20 (31%) больных.

Верификация диагноза проводилась на основании результатов иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). В ИФА специфические IgG-антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 выявлены у 40 и 18 больных соответственно, а суммарные — у 20 пациентов. Методом ПЦР-диагностики ДНК ВПГ-1 выявлена у 32, а ДНК ВПГ-2 — у 21 пациента.

Таким образом, по двум тестам отмечалось преобладание ВПГ-1, что, по-видимому, соответствует

особенностям клинического течения герпеса на современном этапе. Иммунологические исследования позволили выявить различные нарушения в состоянии иммунного гомеостаза и естественной резистентности. Выявлялся значительный дисбаланс в системе ИФН. Так, продукция ИФН- γ лейкоцитами в ответ на фосфоглицериновый альдегид была достоверно ниже таковой у здоровых доноров. В сосудистом русле определялось увеличение уровня естественных киллеров (CD16) на фоне значительно сниженной по сравнению с референсными значениями естественной цитотоксичности. Определение Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th-1 и Th-2), проведенное на основании выявления коэкспрессии ИФН- γ и CD3+ (Th-1), а также ИЛ-4 и CD3+(Th-2) рецепторов, позволило констатировать значительное увеличение уровня Th-1 на фоне стабильной концентрации Th-2. Уровень ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-2 у больных герпесом значительно превышал референсные значения. ИЛ-4 и ИЛ-6 в циркулирующей крови определялись в следовых количествах. Такое содержание цитокинов в сыворотке крови объяснялось тем, что уровень как спонтанной, так и индуцированной продукции ИЛ-1 β , ФНО- α значительно превышал аналогичный показатель у здоровых доноров, а уровень ИЛ-4 и ИЛ-6 был статистически достоверно снижен. Полученные данные также свидетельствовали о нарушении CD95 индуцированного апоптоза Т-лимфоцитов, являющегося заключительным этапом пролиферативного процесса. Таким образом, у больных герпесом четко прослеживались резкие нарушения в системе ИФН, опосредованной цитокинами клеточной кооперации (моноцит — макрофаг — лимфоцит — НК-клетки), активация клеточного иммунитета, носящая компенсаторный характер, явления селективной гиперпродукции Th-1. Стойкий и выраженный дисбаланс в системе интерлейкинов являлся маркером дефекта иммунной системы у больных герпесом и указывал на тенденцию к хронизации воспалительного процесса. Снижение уровня естественной цитотоксичности вызывало резкую активацию эффекторных механизмов иммунитета.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты свидетельствовали о целесообразности включения в комплекс лечебных мероприятий у больных генитальным герпесом современного отечественного препарата — лавомакса.

Все наблюдавшиеся пациенты были разделены на две равнозначные группы. В основную группу вошли 36 (56%) пациентов, получавших комплексную терапию: ацикловир внутрь по 200 мг каждые 4 ч. 5 раз в сутки на протяжении 10 дней и лавомакс первые 2 сут. по 0,125 г, затем через 48 ч. по 0,125 г (курсовая доза 2,5 г). Группу сравнения составили 28 (44%) больных генитальным герпесом, которым была назначена монотерапия ацикловиром по вышеприведенной схеме.

Уже в первые сутки терапии отмечалось значительное уменьшение субъективных ощущений (чувства жжения, болезненности и зуда), прекращалось возникновение везикул, значительно снижалась острота воспалительной эритемы. На последующих этапах лечения наблюдалась эпителизация эрозивных дефектов.

Сравнительный анализ показал, что длительность клинических проявлений герпеса у больных, получавших комплексное лечение, и пациентов, которым проводилась монотерапия ацикловиром, была различной. Так, у больных основной группы, страдавших абортивной разновидностью герпеса, клинические проявления заболевания полностью регрессировали к 3—4-му дню лечения, а у пациентов группы сравнения с аналогичными разновидностями простого пузырькового лишая — к 7—10-му дню. У пациентов с отечной формой простого пузырькового лишая, получавших комплексную терапию, патологический процесс был купирован на 10—14-й день проводимой терапии, а у больных группы сравнения — на 13—19-й день с момента начала лечения. У больных основной группы с изъязвленной разновидностью генитального герпеса и явлениями вторичной пиодермии клиническое выздоровление наступило через 14 дней после начала терапии, а у пациентов группы сравнения с аналогичной разновидностью патологического процесса — через 19—20 дней.

Результаты ближайших и отдаленных сроков наблюдения позволили выявить существенные различия в последующем течении герпеса в сравниваемых группах. Так, из 28 пациентов группы сравнения у 20 (71%) рецидивы заболевания возникли спустя 1—3 мес. после окончания лечения, у 4 пациентов — спустя 6 мес. после терапии.

Таким образом, можно было констатировать, что монотерапия с использованием ацикловира не оказала существенного воздействия на частоту возникновения рецидивов герпетической болезни. Иные закономерности прослеживались у больных, получавших комплексную терапию, включавшую ацикловир и лавомакс. Из 36 пациентов основной группы лишь у 9 (25%) рецидивы заболевания возникли в сроки от 6 до 12 мес. после окончания лечения. Следует отметить, что протекали они с небольшим количеством высыпных элементов, не сопровождались явлениями общей интоксикации и были быстро купированы при повторном назначении разработанной нами методики.

В процессе комплексного лечения с применением лавомакса наблюдалось значительное снижение уровня Th-1 на фоне стабильной концентрации Th-2, уменьшение концентрации в периферической крови ИЛ-2 при сохраняющемся в тех же пределах количестве ИЛ-1, а также статистически достоверное увеличение уровня ИЛ-4 и ИЛ-6. Выявлена также нормализация естественной цитотоксичности и основных показателей интерфероновой статуса.

Выводы

1. Учитывая нормализующее воздействие лавомакса на состояние иммунного гомеостаза, его включение в комплексную терапию генитального герпеса патогенетически обосновано.

2. Применение лавомакса в комплексной терапии является высокоэффективным и безопасным методом лечения больных генитальным герпесом, позволяющим быстро купировать клинические проявления герпеса, значительно снизить частоту и длительность рецидивов заболевания. ■

Литература

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. Н. Новгород: Медицинская книга. Издательство Нижегородской государственной медицинской академии 2004.
2. Armstrong G.L., Schillmger J., Markowitz L., et al. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *Air. J Epidemiol* 2001; 153: 912—920.
3. Hollier L.M., Straub H. Genital herpes. *Clin Evid (Online)* 2011; pii: 1603.
4. Иванов О.Л., Молочков В.А., Бутов Ю.С. Кожные и венерические болезни. М.: Шико 2002.
5. Grossman J.H. Herpes simplex virus (HSV infection). *Clin Obstet Gyn* 2002; 25: (3): 552—562.
6. Семенова Т.Б. Генитальный герпес у женщин. *PMЖ* 2001; 9: (6): 237—242.
7. Mertz G.J. Epidemiology of genital herpes infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; (7): 825—839.
8. Буданов П.В. Проблемы терапии рецидивирующего генитального герпеса. *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* 2004; 3: (4): 94—98.
9. Короткий Н.Г. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). Тверь: Губернская медицина 2001.
10. Flotte T.R., Trapnell B.C., Humphries M., et al. Phase 2 Clinical Trial of a Recombinant Adeno-associated Virus Vector Expressing Alpha 1 Antitrypsin: Interim Results. *Hum Gene Ther* 2011.
11. Field H.J., Biswas S. Antiviral drug resistance and helicase-primase inhibitors of herpes simplex virus. *Drug Resist Updat* 2011; 14: (1): 45—51.
12. Sauerbrei A., Deinhardt S., Zell R. et al. Testing of herpes simplex virus for resistance to antiviral drugs. *Virulence* 2010; 1: (6): 55—57.
13. Randolph A.G., Hartshorn R.M., Washington A.E. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy to prevent neonatal herpes: a cost effectiveness analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2006, 88; (4/1): 603—610.