

СОВРЕМЕННАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Проф. М. А. АНДРЕЙЧИН, Н. Г. ЗАВИДНЮК

CONTEMPORARY COMBINATION THERAPY FOR HERPETIC INFECTIONS

M. A. ANDREYCHIN, N. G. ZAVIDNIUK

Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина

Рассмотрена традиционная терапия герпетических инфекций с использованием противовирусных химиопрепаратов, а также комбинированная терапия с применением препаратов интерферона- α и индукторов эндогенного интерферонообразования.

Ключевые слова: герпетические инфекции, комбинированная терапия, интерферон- α , индукторы интерферонообразования.

The traditional therapy for herpes infections with the use of anti-viral drugs as well as combination therapy using interferon-alpha and endogenic interferon inducers are discussed.

Key words: herpetic infections, combination therapy, interferon-alpha, interferon inducers.

Показаниями к терапии герпесвирусных заболеваний в наше время считают: 1) вероятность активации присутствующих в организме человека латентных герпесвирусов (например, цитомегаловируса в организме беременных, вирусов простого герпеса у больных с иммунодефицитом, при подготовке реципиентов к трансплантации органов и тканей, у больных СПИДом и др.); 2) вероятность инфицирования герпесвирусами (в частности, плода – материнским вирусом простого герпеса или вирусом варицелла зостер), тяжелое, опасное для жизни острое или рецидивное заболевание (герпетический энцефалит у детей младшего возраста или опоясывающий герпес у больного с системным иммунодефицитом на фоне СПИДа, противоопухолевой терапии) [1, 2]; 3) тяжелое течение острого или рецидивного герпесвирусного заболевания (диссеминированный герпес кожи или рецидивный генитальный герпес); 4) неблагоприятный фон, на котором возникла острая или рецидивная герпесвирусная инфекция (сахарный диабет, псориаз, атопический дерматит и т.д.) [3].

Учитывая особенности иммунопатогенеза, в лечении герпесвирусной инфекции условно можно выделить два аспекта:

Селективное влияние на различные этапы репродукции вируса (применение противовирусной терапии).

Иммунотерапия, направленная на повышение резистентности к вирусу, как на уровне клетки, так и на уровне всего организма [4].

В начале 70-х годов прошедшего столетия родилась концепция, согласно которой вирусная инфекция и пролиферация рассматривались как своеобразный «онкологический» процесс, который требует химиотерапии. Идея цитотоксического или цитостатического действия на вирусы открывала некоторые новые возможности в плане профилактически и терапии. Такие противогерпетиче-

ские препараты должны обладать рядом трудно совместимых качеств: высокой биодоступностью; специфичностью противовирусного действия; отсутствием канцерогенности; способностью взаимодействовать только с внутриклеточными вирусами и не повреждать здоровые клетки организма; они должны иметь дозозависимый эффект, хорошо выводиться и не накапливаться в организме, не иметь общетоксических свойств, чтобы их можно было использовать многократно и длительное время.

Такие препараты были созданы на основе революционной, оригинальной и элегантной идеи: противогерпетический препарат должен представлять собой изменённый аналог естественного элемента герпесвирусной ДНК. В этом случае во время синтеза ДНК новых поколений герпесвирусов «фальшивка» будет подменять собой нормальный нуклеозид. В результате, если будут правильно подобраны режим приема и дозы препарата, сформируется поколение новых, «бесплодных», из-за частичной фальшивости их ДНК, герпесвирусов. Фактически это означает угнетение репликации герпесвирусов – остановку репродукции новых поколений вируса, прекращение инфекционного процесса [5]. К препаратам с описанными свойствами относят синтетические производные нуклеозидов: ацикловир (зовиракс), валацикловир (вальтрекс), фамцикловир (пенцикловир), ганцикловир (цимевен), который является препаратом выбора при цитомегаловирусной инфекции, видарабин, цитарабин, рибавирин; производное фосфорно-муравьиной кислоты – фоскарнет (фоскарвир) [6, 7]; трифлуридин и идоксуридин, который используется местно при поражении глаз.

Популярные на Западе схемы включают использование таблетированных препаратов: валацикловира (предшественник ацикловира с лучшей биодоступностью при пероральном приёме) или фамцикловира (пенцикловира). При раннем

использовании они позволяют предупредить развитие постгерпетической невралгии. Лучшим является пенцикловир, так как он более длительное время находится внутри шванновских клеток и лучше защищает их от повреждения, снижая степень выраженности или предупреждая развитие постгерпетической невралгии, хотя этот препарат очень токсичен, а стоимость курса лечения им в лучшем случае составляет \$150–200 [8, 9].

Существуют более дешевые, но и менее эффективные схемы лечения отечественными лекарственными: ацикловир, витамины группы В, обезболивающие средства (для купирования симпатгий — ганглерон, пахикарпин), при наложении бактериальной инфекции — антибиотики широкого спектра действия. Местно поврежденные участки смазывают фукоцином, спиртовыми растворами анилиновых красителей, наносят мази: интерфероновую, оксолиновую, теброфеновую и др. [10].

Данные о развитии резистентности к ацикловиру, особенно у людей с иммунодефицитами разной этиологии [9], а также иммунный фон, способствующий активации герпесвируса, пребывающего в латентном состоянии, диктуют необходимость поиска новых противовирусных препаратов и включения в классические схемы лечения медикаментов с иммуностимулирующими свойствами.

Следующий по важности вопрос — выбор конкретного средства иммунокоррекции среди разнообразных препаратов. Потенциальные возможности рекомбинантных цитокинов сегодня хорошо известны, и как средства иммуноориентированной терапии именно цитокиновые препараты используются при тяжелых заболеваниях [3]. Особенно важное значение в лечебной практике имеют интерфероны (ИФН), которые, как известно, принадлежат к цитокинам.

ИФН был открыт в Англии в 1957 г. А. Айзексом и Ш. Линденманом при изучении явления интерференции вирусов. Оказалось, что вирус гриппа, репродуцируясь в культуре куриной эмбриональной ткани, стимулирует в клетках производство фактора, который выделяется в питательный раствор и способен создавать в новой ткани невосприимчивость к вирусной инфекции. Под действием ИФН развивается целый каскад реакций, которые проявляются на клеточном, системном и организменном уровнях. Вся их совокупность условно делится на три эффекта — противовирусный, антипролиферативный и иммуномодулирующий [11].

Принимая во внимание всё разнообразие действия ИФН, следует выделить несколько особенностей, которые должны учитываться врачом при клиническом применении препарата. Использование высоких доз естественного (> 1 млн МЕ) или рекомбинантного (> 5 млн МЕ) ИФН- α должно проводиться под контролем формулы крови и предполагать возможность совместного применения с препаратами, стимулирующими кровет-

ворение [12]. Теоретический анализ показывает, что к ИФН чувствительны почти все известные вирусы. Анализ клинических данных подтверждает, что тяжесть протекания любой вирусной инфекции можно очень быстро снизить с помощью ИФН. Эффект при этом дозозависимый. При многих инфекциях, например гепатите С, ИФН следует принимать в достаточно высоких дозах, и длительность курса лечения должна составлять не менее полугода [13].

Клиническое использование ИФН и его индукторов представляет одну из актуальных задач медицины. Будучи важным неспецифическим фактором противовирусной резистентности, ИФН продуцируется сразу после попадания вируса в организм, но для предупреждения развития инфекционного заболевания ИФН, который вырабатывается в обычных условиях, недостаточно, к тому же ряд вирусов угнетает продукцию эндогенного ИФН [14].

Существует два основных подхода к использованию ИФН при вирусных заболеваниях — введение готовых препаратов экзогенного и индукция синтеза собственного эндогенного ИФН [12]. Так, использование рекомбинантного интерферона $\alpha 2a$ — реаферона при лечении больных опоясывающим герпесом было целесообразно в виде внутримышечных инъекций в дозе от 1 до 5 млн МЕ. Длительность курсов лечения колебалась в зависимости от тяжести течения опоясывающего герпеса. Реаферон в суточной дозе 2 млн МЕ способствовал более быстрому регрессу высыпаний, уменьшению болевого синдрома и частоты осложнений [15].

Проведена клиническая апробация полученного в Киевском институте молекулярной биологии и генетики НАН Украины человеческого рекомбинантного $\alpha 2b$ -ИФН — лаферона, синтезированного штаммом *E. coli*, в генетический аппарат которой был вмонтирован ген человеческого лейкоцитарного $\alpha 2$ -ИФН. При применении лаферона в суточной дозе 2 млн МЕ быстрее исчезали симптомы заболевания, нормализовалась иммунологическая картина [16].

Одной из перспективных групп противовирусных препаратов являются индукторы ИФН, представленные высоко- и низкомолекулярными естественными и синтетическими соединениями, способными вызывать образование ИФН.

Индукторы ИФН, пригодные для клинического использования:

Синтетические соединения.

1. Низкомолекулярные: производные акридонуксусной кислоты — циклоферон; флуорены — амиксин; азотистые основания — камедон, неовир.

2. Полимеры: полудан, полигуацил.

Естественные соединения.

1. Низкомолекулярные полифенолы (производные госсипола) — мегасин, кагоцел, рагосин, гозамедон.

2. Полимеры: двухспиральные РНК — ларифан, ридостин.

3. Другие препараты с интерфероногенным действием: метилксантины — теофиллин, эуфиллин, кофеин; производные изохинолина — папаверин, но-шпа; производные имидазола — дибазол; производные бензофурана — кордарон; производные хромена — интеркордин [17].

Индукторы ИФН имеют некоторые преимущества в сравнении с препаратами экзогенного ИФН: в ответ на их введение вырабатывается ИФН, не обладающий антигенностью; не вызывает негативных эффектов, свойственных препаратам экзогенного ИФН; ограничены потенциальная пирогенность и аллергенность, опасность возникновения аутоиммунных процессов. Синтез индуцированного в организме ИФН сбалансирован и поддается контрольно-регуляторным механизмам (репрессотрансляция), что обеспечивает защиту организма от перенасыщения ИФН. Одноразовое введение индукторов ИФН обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИФН. При индуцировании вырабатывается высокоактивный, специфический для данного организма ИФН, в продукции которого принимают активное участие разные клетки и ткани. При этом стимулируются и другие механизмы неспецифической резистентности (фагоцитоз, образование антител, система комплимента и др.). Оптимальный препарат, индуцирующий ИФН, должен быть высокоактивным, нетоксичным, стабильным, сравнительно дешёвым, не обладать антигенностью [18].

Многие из перечисленных качеств имеет циклоферон — низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного ИФН, способный вызывать образование α -, β - и γ -ИФН в организме. Препарат является производным 10-карбоксиметил-9-актиданона (акридонуксусной кислоты) с N-метилглюкамином [18]. Производные акридонуксусной кислоты имеют низкую токсичность, не оказывают аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм, а также не вызывают метаболического расщепления в печени и не кумулируются в организме. Впервые противовирус-

ная активность акридонуксусной кислоты и её производных была установлена американскими исследователями в 1972 г.— соль натрия акридонуксусной кислоты показала высокий уровень защиты против вирусов гриппа, западного и восточного энцефалитов, герпеса. Позже было установлено, что противовирусная активность акридонуксусной кислоты относительно широкого спектра вирусов обусловлена индукцией в организме высоких титров эндогенного ИФН и что способностью индуцировать ИФН под действием соли акридонуксусной кислоты обладают исключительно иммунокомпетентные клетки организма: моноциты, макрофаги, лимфоциты, купферовские клетки печени. Под влиянием циклоферона начинается продукция раннего ИФН через 4–8 ч, пик достигается через 18 ч, постепенное снижение происходит до 24 ч от момента введения препарата [19].

Циклоферон не имеет противопоказаний. Применяется при герпетических инфекциях, вызванных вирусами герпеса 1–4-го типов, а также при ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитах, нейроинфекциях и др. При опоясывающем герпесе препарат используется как для монотерапии, так и в комбинации с ацикловиром. Наилучшие результаты по исследованным клиническим и иммунологическим показателям выявлены при применении обоих средств, которые имеют разные механизмы противовирусного действия — ацикловир воздействует непосредственно на вирион, а циклоферон — опосредованно, через индукцию собственных интерферонов. Такие осложнения, как нагноение, сыпь, развитие парестезий, постгерпетической невралгии, реже наблюдались у больных, получавших комбинированное лечение. Использование данной комбинации позволило существенно сократить сроки пребывания пациентов в стационаре [20, 21].

Таким образом, в комплексном лечении больных с герпетической инфекцией основное место занимают противовирусные химиопрепараты, особенно интерфероны и их индукторы. Перспективным является их применение в сочетании с синтетическими производными нуклеозидов.

Л и т е р а т у р а

1. Новиков Д. К. Противовирусный иммунитет // Иммунопатол., аллергол., инфектол.— 2002.— № 1.— С. 5–15.
2. Влияние амиксина — отечественного аналога тилорина — на показатели интерферонового и иммунного статуса человека / Е. П. Селькова, Т. А. Семеновко, Н. Н. Носик и др. // Журн. микробиол.— 2001.— № 4 — С. 31–35.
3. Носик Н. Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Иммунология.— 2000.— № 3.— С. 4–9.
4. Ершов Ф. И., Касьянова Н. В. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций // http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04_01/51.shtml.
5. Хахалин Л. Н. Успехи и проблемы современной терапии герпесвирусных инфекций // Терапевт. арх.— 1997.— № 11.— С. 81–86.
6. Management of Varicella // http://www.ihmf.org/library/down_m1.asp.
7. Wutzler P. Antiviral therapy of herpes simplex and varicella-zoster virus infections // Intervirology.— 1997.— Vol. 5–6.— P. 343–356.
8. Johnson R. W. Optimal treatment. Herpes zoster and postherpetic neuralgia // Drugs Aging.— 1997.— Vol. 2.— P. 80–94.
9. Arvin Ann M. Varicella-Zoster Virus // Clin. Microb. Rev.— 1996.— Vol. 9, № 3.— P. 361–381.
10. Баринский И. Ф., Львов Н. Д., Самойлович Е. О.

- Химиотерапия герпетической инфекции // Вопр. вирусологии.— 1999.— Т. 31, № 1.— С. 6–18.
11. Кузнецов В. П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // Антибиот. и химиотерап.— 1998.— № 5.— С. 28–40.
 12. Амиксин. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний / Ф. И. Ершов, Э. А. Баткаев, В. И. Головкин и др.— М., 1998.— 20 с.
 13. Андрейчин М. А., Господарський І. Я. Індуктори синтезу інтерферону в лікуванні хворих на гострі гепатити В і С // Журн. АМН України — 2002.— Т. 8, № 1.— С. 191–196.
 14. Panet A., Gloger I., Oberman F. Mechanisms of Herpes simplex virus inhibition by interferon // Antivir. Res.— 1984.— №. 3.— P. 18–19.
 15. Андрейчин М. А., Туркот Л. А. Эффективность реферона в комплексной терапии опоясывающего герпеса // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. науч. трудов.— К., 1990.— С. 4–5.
 16. Курята І. Г. Клінічна оцінка ефективності лаферону в терапії оперізувального герпесу // Інф. хвороби.— 1998.— № 3.— С. 54–55.
 17. Ходак Л. А. Фармакотерапія герпесвірусних інфекцій // Междунар. мед. журн.— 1997.— Т. 3, № 4.— С. 57–59.
 18. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Метод. рекоменд. / Под ред. А. А. Руденко.— Киев, 2000.— 24 с.
 19. Циклоферон (таблетированная форма) в клинической практике врача-терапевта / Под ред. М. Г. Романцова, Ю. В. Аспея.— СПб., 2000.— 88 с.
 20. Андрейчин М. А., Завіднюк Н. Г. Ефективність циклоферону в комплексному лікуванні хворих на оперізувальний герпес // Інф. хвороби.— 2004.— № 1.— С. 38–40.
 21. Завіднюк Н. Г. Оцінка клінічної ефективності циклоферону та протекфлазиду в комплексній терапії хворих на оперізувальний герпес // Інф. хвороби.— 2005.— № 2.

Поступила 11.04.2006