

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНАФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

И.Н.Зуйкова, А.Н.Васильев*, А.Е.Шульженко

*ГНЦ Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства России; *Институт доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва*

Проведена оценка клинической эффективности и ИФН-индуцирующей активности терапии анафероном при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе с высокой частотой обострений. Применение анаферона в комплексной терапии уменьшало продолжительность симптомов общей интоксикации, местных симптомов, сокращало длительность рецидива, приводило к усилению экспрессии мРНК ИФН- γ и способности лейкоцитов крови к его продукции.

Ключевые слова: *генитальный герпес, индукторы интерферона, анаферон*

Генитальный герпес является одной из распространенных форм герпесвирусной инфекции и считается частым заболеванием среди инфекций, передающихся половым путем. Ежегодно среди сексуально активного населения выявляется около 20% пациентов с впервые поставленным диагнозом генитального герпеса. Герпесвирусная инфекция может быть причиной нарушения репродуктивной функции, невынашивания беременности, преждевременных родов и патологии плода [3,6,7].

Лечение больных генитальным герпесом представляет значительные трудности в связи с невозможностью элиминировать вирус из организма, с одной стороны, и формированием иммунодефицитного состояния, с другой стороны. В процессе репликации вируса образуются белки, оказывающие супрессивное воздействие на иммунный ответ [10,14]. Наблюдаются угнетение реакций клеточного иммунитета, снижение активности факторов естественной защиты, снижение способности лейкоцитов продуцировать ИФН- α и ИФН- γ , нарушение работы цитокиновой сети [2,5,10]. Задачами лечения пациентов с генитальным герпесом являются сокращение частоты рецидивов, уменьшение выраженности и длительности рецидивов, а также предупреждение передачи вируса половым партнерам и новорожденному [4,6,9].

Согласно международным стандартам лечения герпесвирусных инфекций препаратами выбора являются ациклические нуклеозиды.

Действие этих препаратов заключается в подавлении активности вирусспецифической тимидинкиназы, обеспечивающей амплификацию ДНК герпес-вируса [4,11,12]. Однако, несмотря на избирательное противовирусное действие, монотерапия ациклическими нуклеозидами является недостаточной, поскольку они действуют только на активно реплицирующиеся вирусы и не способны предотвратить рецидивы после окончания их применения. Патогенетическую основу имеет терапия иммунной направленности, которая представляет собой метод профилактики рецидивов герпесвирусной инфекции [4,5,12,13]. В связи с этим лечение таких пациентов должно быть комплексным, включать методы химио- и иммунотерапии.

В последнее время в лечении и профилактике герпетических заболеваний перспективным стало применение препаратов, модулирующих ответ иммунной системы против вирусной инфекции [1]. При детальных исследованиях установлено, что противовирусное действие этих препаратов опосредовано индукцией не только ИФН, но и других про- и противовоспалительных цитокинов. Синтез таких цитокинов, как ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12 и ФНО- α , при инфекции вирусом простого герпеса приводит к активации основных антигенпрезентирующих клеток и развитию Th1-клеточного противовирусного иммунного ответа.

Подобным новым отечественным препаратом является анаферон, в котором активное действующее вещество представляет собой сверхмалые дозы антител к ИФН- γ . Действие анаферона основано на индукции эндогенных ИФН- γ и ИФН- α , - β и влиянии на экспрессию функционально сопряженных с ними цитокинов, в том числе ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 [8]. Экспериментальным путем показано, что сверхмалые дозы антител к ИФН- γ способны стимулировать реакции как клеточного, так и гуморального иммунитета путем индукции цитокинов, что позволило применять этот препарат при острых и хронических инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и ИФН-индуцирующей активности комбинированной терапии с применением анаферона у пациентов с генитальным герпесом при высокой частоте рецидивов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 72 пациента (21 мужчина, 51 женщина) с хронической часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (ХРГВИ) с генитальной локализацией. Длительность ХРГВИ у большинства пациентов составляла более 5 лет. При этом частота появления высыпаний на момент обследования была более 8 раз в год, у части пациентов — до 2 раз в месяц. Пациенты были распределены методом случайной выборки на 3 группы по 24 человека: больные 1-й группы получали монотерапию анафероном в течение 21 сут; 2-й — комплексную терапию анафероном по схеме в течение 21 сут и ацикловиром в течение 7 сут. Контрольными для оценки эффективности терапии послужили 24 пациента 3-й группы, получавшие в момент рецидива стандартную противовирусную терапию ацикловиром. Анаферон принимали в виде таблеток для рассасывания во рту по лечебной схеме от 8 таблеток в сутки с постепенным уменьшением кратности приема до 3 таблеток в сутки в течение 3 нед. Схема приема ацикловира — по 200 мг 5 раз в сутки в течение 7 сут.

Лечебную эффективность терапии исследовали в момент обострения ХРГВИ (не позднее 48 ч от начала обострения). На момент начала исследования у всех пациентов были клинические проявления рецидива генитального герпеса в виде пузырьковых или эрозивных элементов. Элементы высыпаний у мужчин локализовались в области головки и тела полового члена, у женщин — в области больших или малых половых губ, лобковой, ягодичной области.

Критериями клинической эффективности комплексной терапии являлись время достижения полного выздоровления (полная реэпителизация), время, необходимое для образования корочек, и время продолжительности местных симптомов (зуд, боль, жжение в области поражения). Наряду с оценкой основных критериев эффективности исследовали динамику общих симптомов интоксикации (головная боль, повышение температуры тела, миалгия, озноб, слабость).

Для изучения влияния терапии на ИФН-синтезирующие способности лейкоцитов крови определяли показатели ИФН-статуса в динамике: до начала лечения (в 1-е сутки обострения генитального герпеса), на 8-е и 21-е сутки лечения. ИФН-статус включал следующие параметры: уровень циркулирующего в крови ИФН (сывороточный ИФН); уровень продукции спонтанно вырабатываемого ИФН; уровень продукции ИФН- α лейкоцитами при индукции клеток крови *ex vivo* вирусными индукторами (вирус болезни Ньюкасла — ВБН); уровень продукции ИФН- γ при индукции клеток крови *ex vivo* митогенами (фитогемагглютинин — ФГА). Оценивали также экспрессию мРНК ИФН- γ в мононуклеарах периферической крови методом обратной транскрипции и ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение пациентов в группах по полу было сходным: мужчины составляли 25.0-33.3%, женщины — 66.7-75.0% от общего числа обследованных (табл. 1).

При анализе клинических проявлений заболевания и их выраженности выявлено, что

Таблица 1. Характеристика групп пациентов с ХРГВИ ($M \pm m$)

| Группа | Средний возраст | Средняя продолжительность заболевания, годы | Мужчины | | Женщины | |
|--------|-----------------|---|----------|------|----------|------|
| | | | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| 1-я | 37.1 \pm 2.9 | 10.1 \pm 1.9 | 7 | 29.2 | 17 | 70.8 |
| 2-я | 39.4 \pm 2.3 | 9.5 \pm 1.6 | 8 | 33.3 | 16 | 66.7 |
| 3-я | 33.7 \pm 2.0 | 7.1 \pm 1.1 | 6 | 25.0 | 18 | 75.0 |

ухудшение общего самочувствия при рецидиве наблюдалось у более половины пациентов каждой группы, при этом приблизительно у $1/3$ пациентов отмечено повышение температуры тела до $37.0-37.2^{\circ}\text{C}$, головная боль, около половины пациентов испытывали боль по ходу пораженных нервов. Особенно частым являлось изменение настроения в момент рецидива у большей части пациентов ($>80\%$): появлялись раздражительность, плаксивость, невротические расстройства.

У пациентов 2-й группы быстрее улучшалось общее состояние, уменьшалась продолжительность повышения температуры тела, головной боли по сравнению с пациентами 3-й группы. Положительное влияние анаферона на общее самочувствие проявлялось в виде уменьшения продолжительности лихорадки на 35%, головной боли — на 15%. Изменение настроения (раздражительность, апатия) сохранялись в среднем одинаково у пациентов всех трех групп (4.5-5.0 дней).

Купирование местных симптомов на фоне лечения наиболее эффективно происходило у пациентов 2-й группы. Достоверно сокращалась продолжительность зуда и жжения (в среднем — на 0.6 и 0.9 сут, $p<0.05$) при сравнении с пациентами 3-й группы. У пациентов 1-й группы купирование зуда, боли и покалывания в области высыпаний происходило достоверно ($p<0.05$) медленнее по сравнению с 3-й группой.

У пациентов 2-й группы период образования корочек составил около 3 сут и достоверно ($p<0.05$) отличался от показателей 1-й и 3-й групп. У пациентов 1-й группы этот период был более продолжительным, что значимо отличалось от результатов в 3-й группе.

Исследования параметров ИФН-статуса у больных генитальным герпесом на фоне лечения в разных группах показали определенные нарушения в системе ИФН. Сывороточный ИФН не был повышен у всех пациентов обследуемых групп. В результате лечения показатели сывороточного ИФН не изменились и сохранялись в

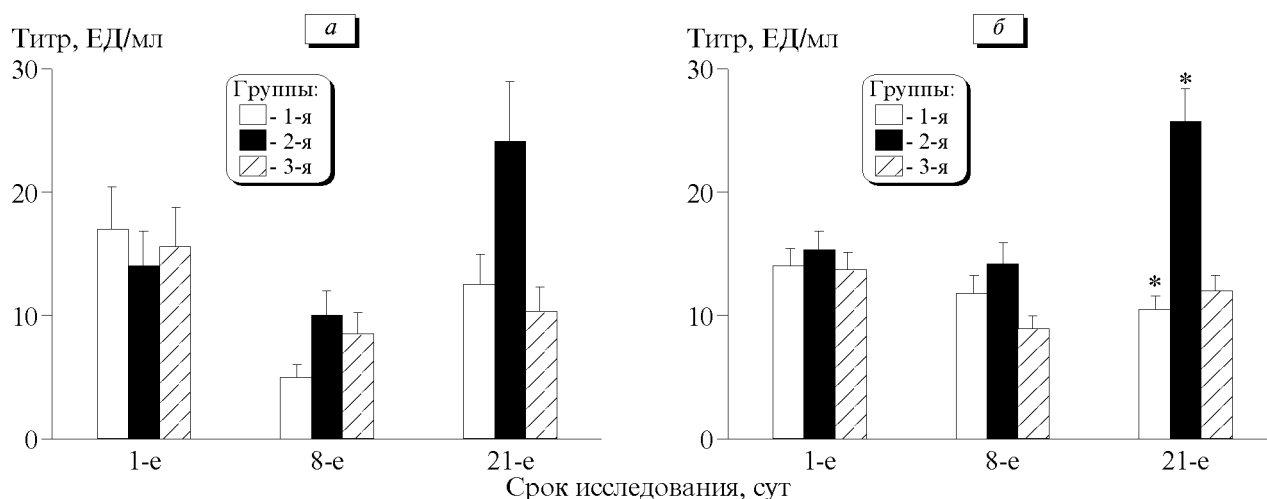


Рис. 1. Динамика уровня индуцированной продукции ИФН- α (а) и ИФН- γ (б) на фоне лечения. Здесь и на рис. 2, 3: $*p<0.05$ по сравнению с данными на 1-е сутки.

Таблица 2. Эффективность купирования местных симптомов и сроки реэпителизации на фоне терапии ($M\pm m$)

| Симптомы | Группа | | |
|---|------------------|---------------------|----------------|
| | 1-я | 2-я | 3-я |
| Зуд | $5.7\pm 0.3^*$ | $3.4\pm 0.2^{**}$ | 4.0 ± 0.2 |
| Боль | $5.5\pm 0.2^*$ | $3.2\pm 0.2^*$ | 3.5 ± 0.1 |
| Жжение | 4.5 ± 0.4 | $2.9\pm 0.3^{**}$ | 3.8 ± 0.2 |
| Покалывание | $4.3\pm 0.3^*$ | $2.8\pm 0.1^*$ | 3.2 ± 0.2 |
| Время, необходимое для образования корочек, сут | $5.48\pm 0.31^*$ | $3.02\pm 0.23^{**}$ | 3.68 ± 0.22 |
| Время достижения полной реэпителизации, сут | $6.78\pm 0.32^*$ | $5.37\pm 0.38^*$ | 5.50 ± 0.32 |

Примечание. $p<0.05$ по сравнению с: *1-й группой, **3-й группой.

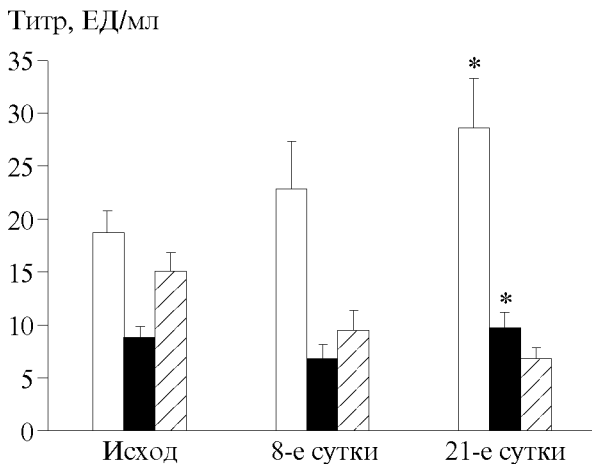


Рис. 2. Динамика показателей продукции ИФН-γ на фоне лечения в зависимости от исходных показателей у пациентов 2-й и 3-й групп.

Светлые столбики — исходный титр ИФН-γ 16-32 МЕ/мл; темные — 2-8 МЕ/мл; заштрихованные — 3-я группа.

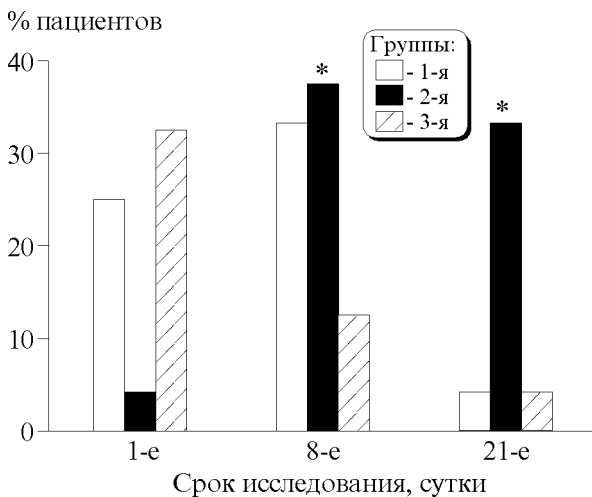


Рис. 3. Экспрессия мРНК ИФН-γ на фоне лечения.

норме почти у всех пациентов 1-й и 2-й групп. Спонтанная ИФН-реакция лейкоцитов в 1-й и 2-й группах практически не изменилась.

Показатели синтеза ИФН-α лейкоцитами крови в ответ на стимуляцию ВБН на фоне лечения изменялись сходно во всех группах. Так, к 8-м суткам этот показатель имел тенденцию к снижению, а к 21-м суткам увеличивался, наиболее значимо во 2-й группе. У здоровых добровольцев титр ИФН-α был равен 80 ЕД/мл. Выработка ИФН-γ лейкоцитами периферической крови в ответ на стимуляцию ФГА на 8-е сутки лечения в среднем по группам незначительно изменялась, оставаясь меньше показателей здоровых добровольцев (32 ЕД/мл). К моменту окончания курса лечения уровень выработки ИФН-γ у пациентов 2-й группы имел тенденцию к восстановлению

(среднее значение по группе 25.7 ± 1.9 МЕ/мл) до уровня здоровых добровольцев. В 1-й группе способность лейкоцитов к продукции ИФН-γ имела тенденцию к снижению среднего показателя по группе на 8-е и 21-е сутки лечения (рис. 1).

Исследование влияния терапии на параметры ИФН-статуса показало различную эффективность восстановления продукции ИФН в зависимости от исходных показателей. У 66.7% пациентов 2-й группы наиболее выражено восстановление продукции ИФН-γ происходило при исходно незначительно сниженной выработке — исходном титре 16-32 МЕ/мл (в среднем 18.7 ± 1.2 МЕ/мл). При более существенном исходном нарушении синтеза ИФН-γ (титр 2-8 МЕ/мл, среднее значение 8.8 ± 1.4 МЕ/мл) эффект отсутствовал. В контрольной группе не наблюдалось восстановления способности лейкоцитов к продукции ИФН-γ на фоне терапии при любом исходном уровне выработки (рис. 2). Поэтому максимальную эффективность комбинированной терапии анафероном и ацикловиром следует ожидать при ее назначении пациентам с исходно незначительно сниженным уровнем продукции ИФН-γ (титр 16-32 МЕ/мл).

При оценке экспрессии гена ИФН-γ по продукции мРНК отмечено, что во 2-й группе активность мРНК ИФН-γ достоверно увеличивалась к 8-м суткам лечения и сохранялась на значимом уровне к окончанию лечения. В остальных группах этот показатель снижался; у здоровых добровольцев мРНК ИФН-γ выявлена в 30% случаев (рис. 3).

Таким образом, применение препарата анаферон в комплексной терапии пациентов с генитальной формой ХРГВИ уменьшает продолжительность симптомов общей интоксикации, местных симптомов и сокращает период формирования корочек. При этом положительный клинический эффект наблюдался у больных при совокупном изменении следующих параметров: повышение способности лейкоцитов к продукции ИФН-α, ИФН-γ, усиление экспрессии мРНК ИФН-γ. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат анаферон как иммуномодулятор в составе комплексной терапии для лечения и профилактики ХРГВИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ершов Ф.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005.
2. *Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В.* // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3, № 1. С. 3-6.
3. *Марченко Л.А., Шуриалина А.В.* // Гинекология. 2000. Т. 2, № 3. С. 1-8.

4. Семенова Т.Б. // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10, № 20. С. 924-930.
 5. Халдин А.А., Самгин М.А. // Там же. 2004. Т. 12, № 4. С. 179-181.
 6. Хахалин Л.Н. // Герпес: неизвестная эпидемия (патогенез, диагностика, клиника, лечение). Смоленск, 1997. С. 32-57.
 7. Шульженко А.Е., Викулов Г.Х. // *Materia Medica*. 2003. № 4. С. 60-79.
 8. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М., 2005.
 9. Brentjens M.H., Yeung-Yue K.A., Lee P.C., Tying S.K. // *Pharmacoeconomics*. 2003. Vol. 21, N 12. P. 853-863.
 10. Cunningham A.L., Mikloska Z. // *Herpes*. 2001. Vol. 8, Suppl. 1. P. 6A-10A.
 11. Drake S., Taylor S., Brown D., Pillay D. // *Br. Med. J.* 2000. Vol. 321, N 7261. P. 619-623.
 12. Field H.J. // *J. Clin. Virol.* 2001. Vol. 21, N 3. P. 261-269.
 13. Miller R.L., Tomai M.A., Harrison C.J., Bernstein D.I. // *Int. Immunopharmacol.* 2002. Vol. 2, N 4. P. 443-451.
 14. Vollstedt S., Arnold S., Schwerdel C. et al. // *J. Virol.* 2004. Vol. 78, N 8. P. 3846-3850.
-

**БЮЛЛЕТЕНЬ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
БИОЛОГИИ
И МЕДИЦИНЫ**

8

ПРИЛОЖЕНИЕ

2009