

Новое в лечении вирусных инфекций, передающихся половым путем

Михаил Александрович ГОМБЕРГ, доктор мед. наук, профессор
ЦНИКВИ МЗ РФ

Валерий Иванович СЕРГИЕНКО, академик РАМН
НИИ физико-химической медицины РАМН

Антивирусные препараты (АП) можно считать наиболее востребованными лекарственными средствами. Разработка новых АП – одно из самых динамичных направлений в современной фармакологии. Это связано с тем, что вирусные инфекции зачастую приводят к тяжелым соматическим системным осложнениям, являются пусковым механизмом аутоиммунных и, нередко, онкологических заболеваний. При этом очень важно, что они трудно излечиваются. В большинстве случаев полностью избавиться от вирусов организм вообще не может.

Рост числа вирусных заболеваний – индикатор глобального ухудшения иммунного статуса населения. С каждым годом статистика данных болезней неуклонно ухудшается. И это, несмотря на, казалось бы, фундаментальные открытия и достижения современной медицины и микробиологии. По данным ВОЗ, около 90% населения земного шара имеют антитела к ВПГ, число вновь зарегистрированных случаев генитального герпеса в год составляет 20 млн. В России, как и за рубежом, отмечается рост заболеваемости генитальным герпесом. Так, с 1993 г. к 2003 г. интенсивный показатель увеличился с 7,4 до 19,2: на Урале с 7,1 до 16,3, в Свердловской области с 11,4 до 39,8; в Сибири с 5,6 до 14,5, на Дальнем Востоке с 7,3 до 18. Однако, по оценкам специалистов, обращаемость к врачам по поводу генитального герпеса, а следовательно, и его регистрация составляет не более 15% от реаль-

ной частоты заболеваемости. Согласно данным ВОЗ, смертность от диссеминированных форм болезни, вызванной ВПГ, составляет 15,8% и занимает среди заболеваний вирусной этиологии второе место после показателя смертности от гриппа (35,8%). Все сказанное выдвигает борьбу с заболеваниями, вызванными ВПГ, в число приоритетных социально-экономических вопросов.

Вирусные инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), занимают особое место в структуре общей заболеваемости этими инфекциями в силу того, что затрагивают репродуктивную систему. В настоящее время в мире наблюдается тенденция к росту числа случаев ИППП, не относящихся к категории так называемых классических венерических болезней, таких как сифилис и гонорея. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется более 300 млн больных ИППП. Инфицирование вирусом простого герпеса (ВПГ),

цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейн – Барра (ВЭБ) и папилломавирусной инфекцией (ПВИ) по сравнению с 1992 г. возросло более чем в 5 раз. Это связывают с высокой частотой распространения вирусных ИППП в сочетании со сложностью диагностики латентных форм. Серьезным обстоятельством является и то, что многие вирусные заболевания, в том числе ИППП, при существующих способах специфической и неспецифической профилактики и терапии достаточно сложно контролировать. Однако, если имеющийся доклинический опыт применения АП свидетельствует об их возможной клинической эффективности, это обуславливает актуальность создания новых препаратов данной фармакологической группы.

Современные АП по химическому составу, механизму действия, спектру активности и длительности клинического эффекта можно разделить на три основные группы – это химиопрепараты, интерфероны (ИФ) и их индукторы, иммуномодуляторы. Лекарственные средства первой группы, как правило, обладают специфической противовирусной активностью, представители второй и третьей групп неспецифически защищают клетки организма от вирусной атаки.

Сложность терапии вирусных инфекций сопряжена с такими факторами, как развитие резистентности вируса к лекарственным средствам, необходимость использования подчас непростых схем комбинированной терапии, с выработкой вирусами в процессе эволюции механизмов снижения эффективности иммунного ответа хозяина и, наконец, с индивидуальной непереносимостью или тяжелыми побочными реакциями. Все большее значение приобретают смешанные инфекции, при которых часто наблюдается симбиоз инфекционных агентов.

Среди противогерпетических препаратов наиболее распространенными на се-

годняшний день являются ациклические нуклеозиды: ацикловир и его производные – валацикловир и фамцикловир. Необходимо отметить, что наряду с высокой эффективностью при частом их употреблении отмечается элемент привыкания, когда у вирусов формируется устойчивость к действию этих препаратов, возможно, связанная с уменьшением вирусной тимидинкиназы, в присутствии которой происходит фосфорилирование этих синтетических нуклеозидов. Сразу после прекращения приема препаратов данной группы и редукции высыпаний рецидивы герпетической инфекции могут возобновиться с прежней периодичностью. В таких случаях возникает вопрос о непрерывном «супрессивном», иногда многолетнем приеме ациклических нуклеозидов, что является фактором формирования резистентности к данной группе препаратов.

В рамках иммунокорректирующей терапии широко применяется интерферонотерапия (ИФ-терапия). Под действием ИФ происходит усиление экспрессии антигенов главного комплекса тканевой совместимости, которое важно в реакции иммунного распознавания и цитолиза антигенноизмененных клеток, активация моноцитов/макрофагов, что является существенным для лучшей презентации антигена, усиление фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, активность натуральных киллеров и цитотоксических макрофагов, что усиливает элиминацию вирусных антигенов.

Вместе с тем при хронической герпес-вирусной инфекции (ГВИ) в сыворотке крови больных ИФ не продуцируется ни во время рецидивов заболевания, ни в межрецидивный период. Кроме того, способность лейкоцитов больных к выработке ИФ в опытах *in vitro* почти в 4 раза ниже, чем у здоровых людей того же возраста. Выявляется низкая активность противовирусных специфических киллер-

КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

ных Т-клеток, что указывает на патогенетически обоснованную возможность применения препаратов ИФ в терапии хронической ГВИ.

В настоящее время для коррекции нарушений интерферогенеза у пациентов с хронической ГВИ, в частности при генитальном герпесе, используется два терапевтических подхода – введение препаратов интерферона извне или попытка стимуляции выработки эндогенного интерферона.

Наибольшей эффективности терапии инфекционных заболеваний следует ожидать от АП, сочетающих этиотропный и иммуномодулирующий эффекты. Также весьма желательным свойством АП должна быть его поливалентность, поскольку применение противовирусных химиопрепаратов сопровождается появлением резистентных штаммов вирусов. Наряду с поиском новых АП в ряду производных аминокислот, модифицированных пиримидиновых и пуриновых оснований, фосфорорганических синтетических соединений, полианионов, интенсивный поиск идет среди соединений растительного происхождения.

В данном аспекте определенный интерес представляет отечественный препарат Панавир – результат более чем десятилетних исследований ученых НИИ физико-химической медицины РАМН. Активной субстанцией Панавира является растительный биологически активный полисахарид (GG-17), относящийся к классу гексозных гликозидов и состоящий из глюкозы (38,5%), галактозы (14,5%), рамнозы (9,0%), маннозы (2,5%), ксилозы (1,5%), уроновых кислот (3,5%). Препарат успешно апробирован во многих лечебно-профилактических учреждениях и научно-исследовательских институтах Российской Федерации. В настоящее время для клинического применения Панавира зарегистрированы лекарственная форма в виде 0,004-проц. раствора для инфузий, суп-

позитории ректальные и гель для наружного применения. На основе аптечного производства изготавливаются суппозитории, применяемые при лечении детей. У препарата не отмечены эмбриотоксическое, мутагенные, тератогенные, пирогенные и гемолитические свойства. Несомненным достоинством Панавира является низкая токсичность, что обеспечивает большую терапевтическую широту. Проявления токсичности препарата в эксперименте наблюдались в дозах, превышающих терапевтические для мелких лабораторных животных (мыши, крысы) в 140–580 раз, для крупных животных (собаки) – в 4500 раз.

В эксперименте противовирусные свойства препарата выявлены в отношении инфекций, вызываемых самыми разными вирусами, как ДНК, так и РНК-содержащими (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, вирус гепатита С, гриппа А, В, аденовирусы), что свидетельствует о поливалентном характере противовирусной активности нового препарата. Характерными особенностями механизма противовирусной активности Панавира являются его влияние на ингибирование синтеза вирусных белков и доказанное повышение жизнеспособности клеток в культуре в присутствии вирусов, снижение титров вирусов в культуре клеток и в эксперименте на животных, увеличение латентного периода развития экспериментальной инфекции *in vitro* и *in vivo*, митогенная активность в реакции бласттрансформации лимфоцитов, способность модулировать уровень лейкоцитарного интерферона (ИФ) γ и α .

В медицинской практике Панавир до настоящего времени применялся для лечения ГВИ, в том числе генитального рецидивирующего герпеса, и клещевого энцефалита. Уже получен достаточно обширный клинический опыт использования этого препарата, как по рекомендованным нозологиям, так и в отношении ряда других ИППП.

Исследования и пятилетний опыт клинического применения Панавира при лечении ГВИ свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата. Длительность рецидива у наблюдаемых больных после курса лечения (2 внутривенные инфузии препарата с интервалом 24–48 часов) снижается в 2 раза, особенно у лиц, имеющих длительность рецидива от семи дней и более. По данным отдаленных результатов лечения исследуемой группы наблюдения (через 6 месяцев), длительность межрецидивного периода увеличивается в 1,5–2 раза у 80% пациентов. Анализ динамики основных субъективных симптомов заболевания свидетельствует о более быстром исчезновении зуда и жжения (в течение 2–3 дней). Длительность неврологических болей сокращается до 5–7 дней, отмечается быстрое разрешение элементов (до 4–5 дней).

При лечении пациентов с клиническими проявлениями генитальной ГВИ изучено влияние Панавира на показатели иммунного статуса. В сравнительное исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 45 лет, не менее четырех раз в течение последнего года обращавшиеся к врачу по поводу симптомов рецидивирующего генитального герпеса. До начала терапии у всех больных исследовались основные показатели иммунного статуса с помощью методики непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к дифференцированным антигенам лимфоцитов. Панавир назначали в качестве монотерапии по следующей схеме: 3 внутривенные инъекции 0,004-проц. раствора с двухдневным интервалом. Из 45 обследованных у 29 наблюдалась тяжелая форма течения – более 6 рецидивов в год, а у 16 – среднетяжелая форма заболевания (от 4 до 5 рецидивов). Диагноз «генитальный герпес» подтвержден у всех пациентов обнаружением ДНК ВПГ-1 и/или ВПГ-2 при обострении заболевания. При имму-

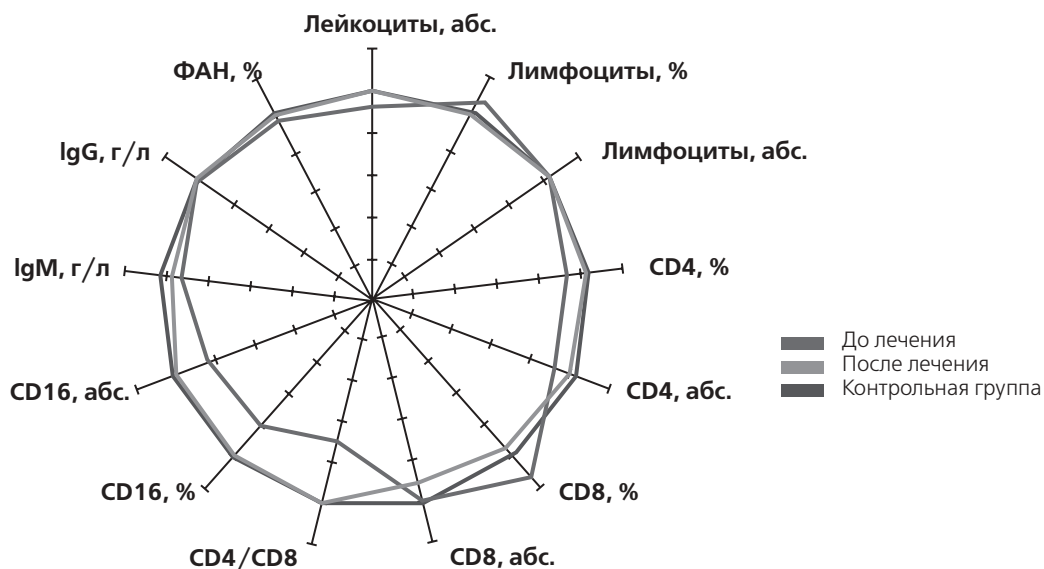
нологическом обследовании установлено, что у этих больных наблюдается достоверное снижение по сравнению с контрольной группой уровня лейкоцитов, повышение относительного содержания. Кроме того, у страдающих генитальным герпесом зафиксировано достоверное снижение в крови относительного и абсолютного содержания CD16+, уровня IgM и статистически значимое снижение показателя соотношения CD4+/CD8+, свидетельствующее о дисбалансе Т-клеточного звена иммунитета.

Эффективность терапии Панавиром оценивали по влиянию на продолжительность ремиссии и показатели иммунного статуса. При этом эффект от проведенного лечения согласно общепринятым критериям расценивался как значительное улучшение при сокращении длительности рецидива и/или увеличении продолжительности ремиссии более чем в 2 раза; как улучшение – при сокращении длительности рецидива и/или увеличении продолжительности ремиссии менее чем в 2 раза. Для оценки состояния иммунного статуса и влияния препарата на его нормализацию (для увеличения сроков ремиссии) уровни основных иммунокомпетентных клеток организма у пациентов определялись до начала лечения и после его окончания (через месяц).

В результате проведенной терапии у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом удалось добиться статистически достоверного повышения относительного и абсолютного показателя CD16+ клеток, индекса CD4+/CD8+, тенденции к увеличению содержания уровня лейкоцитов, иммуноглобулинов класса M, а также к снижению относительного содержания лимфоцитов с нормализацией показателей, что свидетельствует о правильной тактике терапии (см. рис.). У 77,8% пациентов сроки ремиссии увеличились в 4–5 раза (от 4 до 12 месяцев), у 22,2% – в 2,5 раза (от 3 до

КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

Динамика основных показателей иммунного статуса у пациентов с генитальным герпесом до терапии Панавиром и после нее



6 месяцев). Таким образом, практически у всех больных удалось достичь увеличения межрецидивного периода в 2–4 раза, что позволяет характеризовать противорецидивный эффект Панавира как очень высокий. Побочные реакции при применении препарата ни у одного из пациентов не наблюдались. Таким образом, исследования показали, что системная терапия у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом отечественным препаратом Панавир способствует нормализации основных показателей иммунного статуса, увеличению продолжительности периода ремиссии, тем самым улучшая качество жизни людей, страдающих генитальной ГВИ.

Очень хорошо показал себя Панавир в терапии клещевого энцефалита. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наряду со снижением антигенемии отмечается уменьшение объективной неврологической симптоматики. Анализ динамики основных субъективных симптомов заболевания дает основания

говорить о наиболее быстром исчезновении головной боли, слабости и повышенной раздражительности. После лечения Панавиром у большинства больных восстанавливается сон и улучшается трудоспособность. Динамика объективной неврологической симптоматики начинается с регресса рефлекторных нарушений, затем наблюдается существенное снижение проявлений анизорефлексии, болезненности точек выхода черепных нервов, нистагма. Таким образом, при применении Панавира в качестве монотерапии нейровирусной инфекции, сопровождающейся существенным неврологическим дефицитом, наблюдается восстановление центральных и вегетативных функций нервной системы.

Совокупность фактов, изложенных выше, обусловила проведение апробации Панавира в лечении 45 пациентов с диагнозом «опоясывающий лишай» (herpes zoster). Лечение опоясывающего лишая – актуальная медицинская проблема из-за выраженного болевого синдрома в острой

фазе и нередких осложнений в виде стойких неврологических расстройств (постгерпетические невралгии). По данным ряда авторов, АП в период активной репликации вирусов (первая неделя заболевания) дает положительный эффект у пациентов с ГВИ, страдающих неврологическими расстройствами.

После полного курса Панавира (5 внутривенных инфузий 0,004-проц. раствора по 5 мл через 24 часа + наружное применение геля Панавир на очаги поражения) исчезновение объективной и субъективной симптоматики регистрировали у 86,7% леченных пациентов. Значительное уменьшение числа жалоб на болевой синдром и регресс большей части эффоресценций наблюдались у 71,1% больных уже после 2–3 инъекций препарата. Применение Панавира у исследуемой группы пациентов не сопровождалось какими-либо системными побочными реакциями.

Предварительные данные о положительном терапевтическом эффекте Панавира в отношении ПВИ и ЦМВ-инфекции, часто сочетающейся с ГВИ, стало основанием для организации исследований клинической эффективности, переносимости и безопасности 0,004-проц. раствора препарата для парентерального введения при лечении рецидивирующих аногенитальных бородавок и ЦМВ-инфекции (ЦМВИ).

В исследование ЦНИКВИ МЗ РФ, Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ и лечебно-диагностического центра Тверской государственной медицинской академии было включено 95 пациентов с рецидивирующим течением манифестных форм ПВИ урогенитального тракта (аногенитальные бородавки) в возрасте от 18 до 50 лет, проходящих лечение в амбулаторных условиях. Панавир (5 мл 0,004-проц. раствора) вводили парентерально (внутривенно струйно): один раз в день через 48 часов, 3 введения в первую неделю лечения,

затем 2 введения через 72 часа во вторую неделю терапии. Препарат применяли в сочетании с деструктивными методами удаления аногенитальных бородавок (криодеструкция или радиоволновая хирургия, девитализация пораженных тканей раствором солкодерма). У 39 пациентов с ограниченными и распространенными формами экзофитных кондилом кожи и слизистой оболочки и гигантскими кондиломами, с поражениями слизистой влагалища и шейки матки, кондиломы удаляли на 5–6-е сутки от начала противовирусной терапии с помощью аппарата радиоволновой хирургии «Сургитрон» (фирма «Эллман»). При удалении эндоретральных кондилом (девять пациентов) с 10-го дня от начала применения препарата Панавир использовали эндоретральное облучение низкоинтенсивным красным лазером. 47 пациентам Панавир назначали одновременно с деструктивным воздействием жидким азотом (криотерапия).

Обследование больных до начала терапии Панавиром показало высокую инфицированность урогенитального тракта различными патогенами. Сочетанность ПВИ с ИППП (хламидии, уреа- и микоплазмы, ВПГ, ЦМВ) наблюдали у 65,3–91,3% пациентов, принявших участие в данных исследованиях. ПВИ наиболее часто сочеталась с хламидиозом (до 61,5%) и вирусными заболеваниями (20,4–24,2%). Лечение сопутствующих бактериальных инфекций проводили до назначения Панавира в соответствии с существующими стандартами без использования иммунотропных препаратов.

У всех пациентов после проведенного курса комбинированной терапии наблюдали регресс высыпаний на коже наружных половых органов и слизистых оболочках урогенитального тракта. Ограниченные формы экзофитных кондилом уменьшались в размерах с 2–3-го дня лечения, с полным исчезновением у 79,1%

КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

больных к 12–14-му дню. Оставшиеся кондиломы удаляли с помощью радиоволновой хирургии. При лечении распространенных форм и гигантских кондилом эпителизация после удаления наступала на 10–12-е сутки (в зависимости от размеров дефекта). Эффективность лечения ПВИ на стенках влагалища и шейки матки составила 100% (три пациентки). Прекращение выделения ВПЧ 16-го, 18-го типов со слизистой цервикального канала отмечено у 19 пациенток из 21 (90,5%) при обследовании через 2 недели от начала применения и через 3, 6 и 12 месяцев после окончания терапии Панавиром. Рецидивы заболевания в течение года наблюдали у 4–9% больных. Наибольшая доля наблюдаемых в течение 12 месяцев после применения исследуемой схемы терапии ПВИ рецидивов была характерна для распространенных форм заболевания и гигантских кондилом, что потребовало назначения повторного курса противовирусной терапии.

Переносимость препарата оценили как отличную (отсутствие побочных эффектов) 90 пациентов (93,9%), как хорошую (незначительно выраженная общая слабость) после первого введения препарата – пятеро (4,1%). В последних случаях пациенты отмечали выраженную слабость и головокружение после первого парентерального введения Панавира, которые, однако, не потребовали отмены препарата – последующие инъекции переносились хорошо. При общеклинических исследованиях у всех пациентов до применения препарата и после него достоверные изменения в общем анализе крови и в общем анализе мочи не выявлены, что позволяет судить о безопасности противовирусного препарата Панавир при ПВИ.

Таким образом, проведенное клиническое исследование свидетельствует о высокой эффективности Панавира при лечении пациентов с урогенитальной ПВИ. Как показывает наблюдение за пролечен-

ными больными в течение года, доля возникновения рецидивов ПВИ после комплексной терапии инфекции с применением системного введения препарата Панавир составляет максимально 9%, регистрируемых в случае распространенного инфекционного процесса при увеличении межрецидивного периода в 3–4 раза.

Вопрос актуальности лечения вирусных поражений гениталий у женщин не вызывает споров и дискуссий. На одно из первых мест выходят ПВИ шейки матки, являющиеся предшественником цервикальных интраэпителиальных неоплазий и затем рака шейки матки. В данном аспекте сведения о прекращении вирусовыделения (ВПЧ 16-го, 18-го типов) со слизистой цервикального канала у 90,5% пациенток с сочетанным поражением урогенитального тракта папилломавирусной инфекцией (аногенитальные бородавки + ВПЧ высокого онкогенного риска) заслуживают особого внимания.

Анализ иммунного статуса пациентов с ПВИ, принявших участие в исследовании, показал, что комплексное лечение с системным введением Панавира сопровождалось восстановлением уровня интерферонов α и γ , показателей клеточного иммунитета и естественной резистентности. Эти данные согласуются с результатами исследований влияния Панавира на иммунограмму пациентов, страдающих ГВИ, и больных клещевым энцефалитом.

Таким образом, парентеральное введение 5 мл 0,004-проц. раствора Панавира (на курс – 5 введений) можно считать эффективным и безопасным способом терапии манифестных проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта, оно способствует удлинению межрецидивного периода, прекращению вирусовыделения со слизистых оболочек мочеполовых органов и уменьшению числа местных деструктивных воздействий, обладает модулирующим действием.

Клинические исследования эффективности и безопасности применения Панавира для лечения ЦМВИ проводились на базах Российской медицинской академии последипломного образования, Смоленской государственной медицинской академии и Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. Под наблюдением находились 93 женщины в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом «неразвивающаяся беременность I триместра», имевших один и более случаев репродуктивных потерь и отягощенный экстрагенитальный анамнез (28), планирующих беременность, у которых подтверждено наличие цитомегаловирусной инфекции (15), с экзо-эндоцервицитами, у которых подтверждено наличие цитомегаловирусной инфекции (15), с диагнозом «хроническая цитомегаловирусная инфекция» (33), острая (2) и латентная формы (2). Для лечения ЦМВ и с целью профилактики сероконверсии цитомегаловирусной инфекции в случае наступления последующих беременностей всем пациенткам была проведена иммуномодулирующая и вируссупрессивная терапия Панавиром. Препарат назначали внутривенно в дозе 5 мл с интервалом 48 часов. Курс лечения составил 5 инъекций (25 мл).

Оценку эффективности Панавира проводили на основании клинических данных, обнаружения вируса ЦМВ и определения титра специфических антител до терапии, после окончания лечения и через месяц после проведения лечебной процедуры. При анализе маркеров ЦМВИ установлено, что подавляющее большинство пациенток являлись положительными на ДНК ЦМВ. Показатели IgM и IgG – маркеров ЦМВИ в 2–3 раза превышали показатели диагностических титров, что свидетельствовало о наличии заболевания. Достоверное снижение количественных показателей ЦМВИ уже к моменту окончания лечения демонстрировало терапевтический эффект препарата, который не только

тормозил репликацию вируса, но и способствовал стимуляции иммунных механизмов защиты. Отмеченная динамика не зависела от наличия моно- или ассоциированной с другими возбудителями ЦМВИ. Положительные результаты проведенного исследования по применению Панавира свидетельствуют о возможности его использования в целях подготовки женщин, страдающих ЦМВ, к беременности и в ходе лечения хронических воспалительных процессов экзо- и эндоцервикса. Следует подчеркнуть, что в результате проведенных исследований отмечена достаточно хорошая переносимость терапии. Побочные эффекты, индивидуальная непереносимость препарата в ходе лечения не наблюдались.

Таким образом, результаты клинических исследований и опыт применения Панавира в терапии ряда вирусных ИППП позволили существенно расширить показания к назначению препарата. Все, изложенное выше, характеризует Панавир как лекарственное средство, обладающее оригинальным фармакологическим спектром, в котором собственно противовирусные свойства в равной степени сочетаются с иммуномодулирующей активностью. Несомненными преимуществами препарата в ряду других противовирусных средств, применяемых в терапии ИППП, при наличии сопоставимой клинической эффективности являются отсутствие выраженного побочного действия, хорошая переносимость, малая эффективная терапевтическая доза.

Способность Панавира оказывать комплексный иммуномодулирующий эффект в сочетании с хорошей переносимостью, доказанной к настоящему моменту в многочисленных клинических исследованиях, – веское основание для дальнейшего изучения его эффективности в лечении как других вирусных ИППП (в частности, гепатита С), так и бактериальных инфекций. **МК**