

Исследование клинической эффективности комплексной терапии генитального герпеса у мужчин с применением иммулотропного препарата Иммуномакс

И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко

ГУ «Институт урологии АМН Украины»

Показан положительный опыт использования терапии с применением иммулотропного препарата Иммуномакс у 30 пациентов с генитальным герпесом. Отмечена высокая эффективность (97%) и хорошая переносимость препарата у больных.

Ключевые слова: Иммуномакс, генитальный герпес, лечение.

В последние несколько десятков лет практически во всех странах мира отмечается рост заболеваемости генитальным герпесом (ГГ), вызванным вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ2) и в меньшей степени вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ1) [10, 11]. Медико-социальная значимость проблемы связана не только с ростом заболеваемости, серьезными осложнениями ГГ и снижением качества жизни больных, но и потенциальным риском заражения половых партнеров, трудностью контроля за передачей инфекции, особенно при бессимптомных и атипичных формах заболевания [12–14].

По данным ВОЗ, от 70 до 90% населения мира являются носителями вирусов герпеса. Официально регистрируемая заболеваемость ГГ в Украине составляет в среднем 15 случаев на 100 тыс. населения в год. Однако эти данные далеко не полные, есть основания предполагать, что заболеваемость ГГ в Украине достигает 80–100 случаев на 100 тыс. населения в год [1, 2, 3, 6, 15].

Основные задачи противогерпетического лечения: уменьшение клинических проявлений инфекции; сокращение срока полного заживления поражений; уменьшение продолжительности и выраженности выделения вируса в местах поражения; снижение частоты и тяжести рецидивов; предупреждение передачи инфекции половому партнеру. Тактика лечения во многом определяется частотой и степенью тяжести обострений, наличием психосоциальных проблем у пациента, а также возможностью риска передачи инфекции половому партнеру.

Патогенетические механизмы развития герпес-вирусной инфекции

В настоящее время рассматривают две теории (гипотезы), объясняющие персистенцию вируса простого герпеса (ВПГ), которые допускают развитие рецидивов на основе статического либо динамического состояния вируса. Согласно статической гипотезе, вирус герпеса находится в клетках паравертебрального сенсорного ганглия в интегрированном и свободном непродуктивном состоянии. Под влиянием «пускового фактора» вирус активируется и перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки, где реплицируется.

Динамическая гипотеза предусматривает постоянную репликацию и выброс из ганглия вируса герпеса. Достигая по

периневральному пространству кожи, ВПГ вызывают микрофокусы инфекции. Репликация достигшего кожи вируса и вызывает клинические проявления заболевания (высыпания на коже и слизистых оболочках, развитие герпетической невралгии). Оба варианта механизмов персистенции и рецидивирования ВПГ связаны с ослаблением иммунологического контроля.

Вирусы обладают уникальными свойствами:

1. Могут инфицировать ткани, не вызывая воспалительных реакций.
2. Могут реплицироваться в клетках на протяжении жизни, не повреждая их.
3. Иногда нарушают некоторые специализированные функции клетки, не вызывая явных нарушений функций целостного органа.
4. Иногда вызывают повреждение ткани, а затем полностью исчезают из организма.

Главными эффекторными клетками, участвующими в формировании устойчивости организма к внутриклеточным возбудителям, являются макрофаги, НК-клетки и Т-лимфоциты. Их микробицидные и цитотоксические свойства резко повышаются под влиянием α - и γ -интерферонов, кахектина, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12 и других цитокинов, продуцируемых после активации антигенами возбудителя этих же трех популяций клеток.

Доказано, что сила и специфичность иммунного ответа зависит преимущественно от активности макрофагов и моноцитов. Именно снижение активности макрофагально-моноцитарного звена, наблюдаемое при персистирующем герпесе, сопровождается угнетением продукции цитокинов, активирующего клеточное звено иммунитета. Также наблюдается синтез низкоавидных IgG, снижающих цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и НК-клеток.

Таким образом, изменения иммунитета при ГГ, как правило, характеризуются снижением количества и активности цитотоксических лимфоцитов (НК-клетки, Т-киллеры), снижением поглотительной активности нейтрофильных гранулоцитов, макрофагов (Фч, Фи, НСТ-тест), гиперпродукцией специфических IgG с низкой авидностью (средством к герпес-вирусу).

Также с нарушением функционирования клеточного звена иммунной системы связаны частота и тяжесть рецидивов ГГ.

Учитывая особенности патогенеза герпес-вирусной инфекции и роль иммунных нарушений при данной патологии, адекватная терапия должна включать как противовирусные препараты, так и препараты, воздействующие на клеточное звено иммунной системы.

Лечение герпетической инфекции остается трудным и не всегда эффективным, учитывая многообразие клинических

ких проявлений, длительное рецидивирующее течение заболевания и пожизненную персистенцию вируса в организме. Ни один из известных в настоящее время противовирусных препаратов не способен элиминировать вирус из организма. Целью лечения является подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции. В настоящее время существуют два основных направления в лечении простого герпеса:

1. Противовирусная терапия. «Золотой стандарт» ее – ацикловирсодержащие препараты.

2. Иммуотропная терапия (специфическая и неспецифическая).

Лечение вирусных инфекций, как правило, длительное и дорогостоящее. Сложность терапии заключается в том, что традиционное лечение часто бывает малоэффективным в связи с постоянной персистенцией возбудителя. Проведение же противовирусной терапии ограничивается непродолжительным периодом вирусемии, возможным развитием побочных эффектов и высокой стоимостью препаратов. Как правило, оптимальным в этой ситуации может стать проведение иммуномодулирующей терапии, направленной на активацию специфических клеточных иммунных реакций – основного эффекторного звена, участвующего в защите организма от внутриклеточного инфицирования.

Следует отметить, что большинство иммуотропных препаратов, применяемых для лечения ГГ, имеют ряд нежелательных эффектов. Так, в случае применения при остром эпизоде герпетической инфекции тимических препаратов возможно развитие иммунологического паралича (ареактивности), формирования аутоиммунных заболеваний. Применение в данный момент индукторов интерферона также нецелесообразно, поскольку при адекватном иммунном ответе выработка эндогенного интерферона является достаточной. Таким образом, весьма актуальными являются разработка и внедрение новых средств профилактики и лечения ГГ у мужчин. Важным представляется поиск средств естественного происхождения, которые имеют неоспоримые преимущества перед продукцией химического синтеза.

В последние годы активно внедряются в медицинскую науку препараты из растений, в том числе препараты противовирусного и иммуотропного действия.

Одним из таких препаратов является Иммуномакс. Он представляет собой кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000–40 000 кДа, выделенный из растений, очищенный до хроматографически гомогенного с помощью самых современных молекулярных технологий, обладает большим сродством с рецепторами иммунокомпетентных клеток, высокой способностью к проникновению в них, отсутствием алергизирующего действия.

Препарат обладает рядом несомненных достоинств. Наиболее значимыми являются:

- Коррекция нарушений клеточного звена иммунной системы.
- Способность к локальному повышению уровня провоспалительных цитокинов в очаге воспаления/инфекции.
- Модуляция синтеза иммуноглобулинов, повышение их avidности (специфичности).
- Повышение фагоцитарной активности (Фч, Фи, НСТ-тест).

Механизмы действия препарата Иммуномакс

Иммунофармакологические механизмы действия препарата состоят в том, что он непосредственно воздействует на

клеточное звено иммунной системы (NK-клетки, Т-лимфоциты, нейтрофильные гранулоциты), повышает специфичность антител. Особенность воздействия препарата на измененные иммунологические показатели состоит в том, что он регулирует продукцию макрофагами цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α), которые стимулируют активность нейтрофильных гранулоцитов, повышают цитотоксическую активность Т-лимфоцитов. Применение Иммуномакса способствует снижению продукции низкоспецифичных антител, повышает продукцию α - и γ -интерферонов макрофагами и Т-лимфоцитами, повышает экспрессию молекул активации (HLA-DR), рецепторов к ИЛ-2 (CD25). Таким образом, Иммуномакс комплексно воздействует на все звенья противовирусной защиты.

Цель и задачи исследования – оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата Иммуномакс в терапии ГГ у мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу (клиническую группу) вошли 30 пациентов, получавших ацикловир по стандартной схеме в сочетании с внутримышечным введением 200 ЕД Иммуномакса на протяжении 6 дней через день (всего на курс 6 инъекций).

Во вторую группу (группа контроля) были включены 30 пациентов, у которых лечение проводили ацикловиром по стандартной схеме в сочетании с внутримышечным введением препарата Циклоферон по стандартной схеме (1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18-й день лечения). В обеих группах результаты проведенного исследования оценивали через 6 мес от начала лечения. При этом у всех обследованных пациентов с учетом полученных данных корректировалось и продолжалось проведение терапии рецидивирующего ГГ.

В клинической группе под наблюдением находились 30 пациентов с ГГ в возрасте от 22 до 46 лет и длительностью заболевания от 9 мес до 8 лет. Рецидив ГГ 3–4 раза в год отмечали 13 (43,3%) мужчин; 5–6 раз – 8 (26,7%) обследованных; более 6 раз – 9 (30%) пациентов.

В контрольной группе под наблюдением находились также 30 пациентов с ГГ в возрасте от 20 до 42 лет и длительностью заболевания от 9 мес до 7 лет. Рецидив ГГ 3–4 раза в год отмечали 14 (46,7%) мужчин; 5–6 раз – 9 (30%) обследованных; более 6 раз – 7 (23,3%) пациентов.

Диагноз подтверждался клиническими и лабораторными методами исследований. Для диагностики ГГ и оценки эффективности лечения использовали методы иммуноферментного анализа (ELISA-метод) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Критериями оценки состояния неспецифической резистентности являются показатели фагоцитоза и НСТ-теста, которые определяют в целом способность полиморфноядерных лейкоцитов к уничтожению и элиминации чужеродных субстанций.

Неспецифическое звено иммунитета изучали путем оценки кислородзависимой метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов по результатам спонтанного и стимулированного НСТ-теста. Показатели фагоцитоза: активность (% фагоцитоза) и интенсивность (усл.ед.) изучали в лабораторных условиях. Уровень иммуноглобулинов (класс G, A, M) в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini с использованием соответствующих антисывороток. Уровень лизоцима определяли также методом радиальной иммунодиффузии в геле с использованием сухого порошка односуточной культуры *Micrococcus lysodeiticus*.

Показатели системного иммунитета периферической крови обследованных мужчин клинической группы (n=30)

Группа мужчин	НСТ-тест			Фагоцитоз	
	СП (%)	СТ (%)	Функциональный резерв	Активность (%)	Интенсивность (усл.ед.)
Клиническая группа до лечения	12,8±1,1*	20,1±2,6*	7,7±1,1*	32,7±3,0*	6,4±0,7
Клиническая группа после лечения	9,9±1,2	37,3±3,2**	27,4±1,4**	64,7±4,1**	8,4±0,8
Контрольная группа до лечения	13,4±1,2*	21,6±2,4*	7,1±1,1*	34,6±3,2*	6,1±0,6
Контрольная группа после лечения	12,2±1,3	26,3±3,1**	4,1±1,3**	52,5±4,0**	8,6±0,7
Здоровые мужчины	10,0±1,3	46,0±3,2	36,0±2,4	70,2±2,3	9,5±0,5

Примечания: * – разница достоверна относительно группы здоровых мужчин ($p < 0,05$); ** – разница достоверна относительно показателей до и после лечения ($p < 0,05$).

Критерии включения больных в клинические испытания:

1. Доказанный диагноз ГГ.
2. Данные анамнеза о частоте рецидивов не менее 3 раз в году.
3. Лабораторные данные.
4. Согласие больного.
5. Возраст от 18 до 50 лет.

Критерии невключения больных в клинические исследования: прием химиопрепаратов; возраст больных старше 50 лет; несогласие больного.

Критерии исключения больных из клинических исследований: отказ больного от дальнейшего приема препарата; появление побочных эффектов; аллергические реакции на введение препаратов.

Критерии оценки эффективности препарата: исчезновение субъективных ощущений (жжение, болезненность), регресс высыпаний, клиническое выздоровление.

Критерии оценки переносимости препарата: определялись на основании субъективных симптомов, о которых больные сообщали врачам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота возникновения рецидивов на протяжении 8 мес после лечения в клинической группе снизилась из 6,2±1,3 до 2,0±0,7 (соответствующий показатель в контрольной группе – с 6,8±1,5 до 4,2±0,6). У больных не наблюдалось появление свежих высыпаний в процессе лечения.

В клинической группе наблюдаемых пациентов значительное улучшение (отсутствие рецидивов в течение 8 мес) наступило у 27 больных (90%), улучшение (до 2–3 рецидивов в году) – у 2 человек (6,7%), без эффекта – 1 (3,3%). Данные контрольной группы – соответственно 16 (53,3%); 11 (36,7%); 3 (10%).

Таким образом, количество рецидивов ГГ у пациентов, принимавших Иммуномакс, сократилось у большинства из них в 3–4 раза.

При изучении динамики иммунологических изменений в организме пациентов полученные результаты свидетельствуют о наличии существенных изменений фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов. Так, у обследованных мужчин до лечения выявлено достоверное снижение процента фагоцитоза (фаза поглощения) и цитотоксичной активности (фаза переваривания) по данным НСТ-теста. Такие изменения в фагоцитарной активности способствуют длительной персистенции разнообразных возбудителей воспалительных процессов, в том числе вирусов. Доказательством этого является и показатель стимулированного НСТ-теста, который у обследованных мужчин клинической группы до лечения был ниже (хотя и недостоверно), чем в контрольной группе.

После лечения с использованием препаратов Иммуномакс и Циклоферон выявлено достоверное повышение активности фагоцитоза, показателей НСТ-теста и функционального резерва полиморфноядерных лейкоцитов. Все это свидетельствует о положительной динамике иммунологических показателей системного иммунитета после проведенной терапии в обеих группах, хотя показатели иммунитета в клинической группе улучшились более значительно (табл. 1).

Анализ содержания специфических и неспецифических факторов гуморального иммунитета (табл.2) показал, что у обследованных мужчин до лечения в сыворотке крови отмечено достоверное повышение уровня IgG, который после лечения снизился и сравнялся с показателями здоровых мужчин. При этом уровни IgA, IgM и основного бактерицидного фактора биологических жидкостей – лизоцима в динамике обследования не отличались от соответствующих показателей здоровых пациентов в обеих группах ($p < 0,05$).

После проведенного лечения с использованием препарата Иммуномакс наблюдалось усиление локальной неспеци-

Уровень иммуноглобулинов и лизоцима в сыворотке крови обследованных мужчин (n=30)

Группа мужчин	Ig G (г/л)	Ig A (г/л)	Ig M (г/л)	Лизоцим (г/л)
Клиническая группа до лечения	12,66±0,41*	1,96±0,34	1,10±0,21	0,016±0,002
Клиническая группа после лечения	9,32±0,34	1,72±0,28	1,38±0,23	0,018±0,002
Контрольная группа до лечения	12,87±0,41*	1,88±0,31	1,12±0,20	0,015±0,002
Контрольная группа после лечения	10,01±0,32	1,67±0,25	1,33±0,20	0,016±0,002
Здоровые мужчины	9,50±0,20	1,60±0,10	1,60±0,20	0,018±0,002

Примечание: * – разница достоверна относительно группы контроля ($p < 0,05$).

фической резистентности за счет повышения уровня лизоцима и нормализации изученных факторов иммунитета.

Согласно клиническим наблюдениям переносимость у пациентов препарата Иммуномакс была хорошая, побочных явлений в процессе лечения не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Иммуномакс является высокоэффективным препаратом для лечения и профилактики рецидивов ГГ у мужчин. Эффективность его применения составила 97%.

2. Количество рецидивов ГГ у пациентов, принимавших Иммуномакс, сократилось у большинства из них в 3–4 раза.

3. После курса лечения Иммуномаксом в течение 8 мес не возникало рецидива заболевания у 90% больных.

4. Иммуномакс хорошо переносится пациентами, побочных эффектов и осложнений не отмечено.

5. Проведенное исследование позволяет рекомендовать препарат Иммуномакс в терапии мужчин с хронической рецидивирующей формой ГГ.

Дослідження клінічної ефективності комплексної терапії генітального герпесу у чоловіків з використанням імунотропного препарату Імуномакс I.I. Горпинченко, Ю.М. Гурженко

Викладено позитивний досвід використання терапії із застосуванням імунотропного препарату Імуномакс у 30 пацієнтів з генітальним герпесом. Відзначена висока ефективність (97%) і хороша переносимість препарату у хворих.

Ключові слова: Імуномакс, генітальний герпес, лікування.

Research of clinical efficiency of complex therapy of patients with genital herpes by the use of immunotropy medicine Immunomax I.I. Gorpynchenko, Y.M. Gurzhenko

Positive experience of the using of therapy by immunotropy medicine IMMUNOMAX at 30 patients with genital herpes is shown. The high efficiency (97%) and good bearableness of medicine at patients were marked.

Key words: Immunomax, genital herpes, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятупов Р.Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). – К., 2003. – 128 с.
2. Айзятупов Р.Ф. Клиническая дерматология (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): Иллюстрированное руководство. – Донецк: Донецчина, 2002. – 432 с.
3. Айзятупов Р.Ф. Сексуально-трансмиссивные заболевания (этиология, клиника, диагностика, лечение). – Донецк: Каштан, 2004. – 400 с.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. – Санкт-Петербург: Спецлит, 2006. – 300 с.
5. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция / Под ред. Соколовского Е.В. – СПб., 2000.
6. Мавров Г.И., Чиннов Г.П., Нагорный А.Е. Эффективность лечения больных резистентным герпесом и хламидиозом с применением индуктора эндогенных интерферонов кагоцела // Российский журнал кожных и венерических болезней. – № 8. – 2006.
7. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция. Харьков: ФАКТ, 1998. – 80 с.
8. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: Триада-Х, 2002. – 80 с.
9. Шурашлина А.В. Оптимизация методов лечения генитального герпеса у женщин вне беременности // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
10. Corey L, Wald A. New development in the biology of genital herpes. In: Clinical management of Herpes Virus Infections. Eds. S.L. Sacks, S.E. Straus, R.J. Withey, P.O. Griffiths. Netherlands: IOS Press 1995. – P. 43–53.
11. Douglas Jm, Critchlow C, Benedetti J, et al. A double-blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. N Engl J Med 1984; 310: 1551–6.
12. Goldmeier D, Johnson A, Byrne M, et al. Psychosocial implications of recurrent genital herpes simplex virus infections. Genitourm Med 1988; 64: 327–30.
13. Hashido M, Lee FK, Naihmi AJ, et al. An epidemiologic study of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Japan based on type-specific serological assays. Epidemiol Inf 1998; 120: 179–86.
14. Mindel A. Psychosocial and psychosexual implications of herpes simplex virus infections. Scand J Infect Dis 1996; 100: 27–32.
15. Leung D.T, Sacks S.L. Current Recommendations for the treatment of genital herpes // Drugs, 2000, Dec; 60 (6): 1329–1352.
16. Tateishi K, Toh Y, Mmagawa H, Tashiro H. Detection of herpes simplex virus (HSV) in the saliva from 1000 oral surgery outpatients by the polymerase chain reaction (PCR) and virus isolation. J Oral Pathol Med 1994; 23: 80–84.