

Оптимизация лечения хронических герпетических нейроинфекций с использованием противовирусной терапии

Н.П. ВОЛОШИНА, д. мед. н., профессор; И.Л. ЛЕВЧЕНКО

/ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», Харьков/

Резюме

Оптимізація лікування хронічних герпетичних нейроінфекцій з використанням протівірусної терапії

Н.П. Волошина, І.Л. Шевченко

Стаття присвячена проблемам етіотропної терапії нейроінфекцій, викликаних вірусами герпесу. Приведені результати дослідження, які показали зниження індукованої вірусом імуносупресії та пригнічення вірусної реплікації при застосуванні препарату Валавір (валацикловір), що сприяло лікуванню рецидивів захворювання при рецидивуючому перебігу нейроінфекцій і стабілізації та частковому регресові клінічних проявів – при постійному інфекційному процесі з кволим перебігом.

Ключові слова: віруси герпесу, нейроінфекції, лікування, валацикловір

Summary

Optimal treatment of chronic herpetic neuroinfections using antiviral therapy

N.P. Voloshyna, I.L. Shevchenko

The article covers the issues of etiotropic therapy for neuroinfections, caused by herpes viruses. The study results cited by the authors showed the reduction of virus-induced immunosuppression and depression of virus replication due to application of Valavir (valacyclovir), which was helpful for efficient treatment of recurrent neuroinfections, patient's stabilization and partial regression of clinical presentations – particularly, in the cases of permanent infection process characterized by flabby course.

Key words: herpes viruses, neuroinfections, treatment, valacyclovir

Вирусы герпеса широко распространены в человеческой популяции; результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что около 90% взрослого населения во всех странах мира инфицировано одним или несколькими серовариантами вирусов герпеса [1, 2, 3]. По данным ВОЗ, заболевания, вызванные вирусом герпеса, находятся на втором месте (15,8%) в структуре смертности от вирусных поражений, уступая лишь болезням, связанным с вирусом гриппа (35,8%) [1, 2, 4]. Особенности герпетической инфекции являются: пожизненная персистенция вируса после первичного заражения; способность поражать практически все органы и системы организма, вызывая острую, хроническую, рецидивирующую и латентную формы инфекции; частое сочетание с другими оппортунистическими инфекциями; иммуносупрессивные и онкогенные свойства; способность вызывать медленную инфекцию [2, 5]. Многие пациенты, страдающие заболеваниями, вызванными герпесвирусами, нуждаются в медицинской и социальной помощи на протяжении всей жизни [3]. По прогнозам Всемирного банка информации, проблема герпетических инфекций на ближайшее будущее определяется как «глобальная проблема человечества» [2]. Ведущее место среди разнообразных заболеваний человека герпесвирусной этиологии занимает поражение нервной системы [6, 7, 8].

На сегодняшний день открыто более 80 представителей семейства герпесвирусов, из которых 8 типов патогенны для людей [2]. Соответственно современной классификации в зависимости от типа клеток, вовлеченных в инфекционный процесс, характера репликации вирусов, структуры их генома герпес-вирусы делятся на три подсемейства: α -, β - и γ -герпесвирусы. К подсемейству

α -герпесвирусов относятся вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, Varicella Zoster вирус, к α -герпесвирусам – цитомегаловирус и вирусы герпеса 6-го и 7-го типов, к β -герпесвирусам – вирусы Эпштейн-Барр и герпеса 8-го типа [2, 3, 4, 8, 9].

Большинство герпесвирусов персистирует в сенсорных ганглиях краниальных нервов и ганглиях спинномозговых корешков. Длительная персистенция герпесвирусов приводит к развитию вторичного иммунодефицита, что в свою очередь способствует активации вирусов. Нарушения в иммунной системе прогрессируют по мере повторных реактиваций вируса [2, 4]. Каждое обострение инфекции приводит к развитию более глубоких изменений в иммунной системе: развитию вторичной иммунной недостаточности, угнетению реакций клеточного иммунитета, снижению неспецифической защиты (α - и β -интерферонпродуцирующей способности лейкоцитов), гипоиммуноглобулинемии, сенсбилизации к антигенам вируса [2, 4]. Длительная персистенция вирусов приводит к необратимости клеточных и тканевых процессов в органах и системах, в том числе и в ЦНС, с последующим апоптозом [2, 4].

Поскольку достичь полной элиминации вирусов из организма, используя современные противовирусные средства, невозможно, целями фармакотерапии при герпетических нейроинфекциях являются: перевод активно реплицирующихся вирусов в латентное неактивное состояние, восстановление и поддержание адекватного функционирования иммунной системы (устранение или снижение степени тяжести вирусиндуцированной иммуносупрессии) для предотвращения реактивации вируса, вторичных иммунопатологических реакций в ЦНС, нейропротекция для

предотвращения развития дегенеративных процессов в ЦНС. Наиболее адекватен комплексный подход с использованием противовирусных химиопрепаратов в сочетании с иммуотропными препаратами, которые должны назначаться на основании клинического иммунологического обследования с обязательной консультацией клинического иммунолога [5].

Современная классификация противовирусных препаратов разделяет их на следующие классы [5]:

1. Средства этиотропной фармакотерапии:
 - а) противовирусные химиопрепараты (аномальные нуклеозиды) – ацикловир, валацикловир, фамцикловир и др.;
 - б) препараты интерферонов: природные (лейкинферон) и рекомбинантные (виферон),
 - в) индукторы интерфероногенеза (циклоферон, неовир, амиксин, амизон и др.).
2. Средства патогенетической терапии (иммуотропные средства):
 - а) препараты, стимулирующие клеточный и гуморальный звенья иммунитета и фагоцитоз (тималин, иммунофан, миелопид, полиоксидоний и др.),
 - б) иммуноглобулины – обычный и противовирусный;
 - в) препараты метаболического действия (глутоксим, милдронат);
 - г) препараты смешанного действия (деринат, гепон),
 - д) герпетические вакцины.

Активный поиск препаратов специфического действия привел к обнаружению антигерпетической активности группы аналогов нуклеозидов; в середине 70-х годов был создан препарат ацикловир, до сих пор считающийся «золотым стандартом» в лечении герпетической инфекции [4, 5]. Ацикловир – синтетический аналог дезоксирибозидина, природного компонента ДНК, проникает преимущественно в зараженную вирусом клетку, где под действием вирусспецифической тимидинкиназы переходит в активную

форму, ингибирует биосинтез вирусной ДНК, оказывая, таким образом, вирусостатическое действие. Аномальные нуклеозиды действуют только на вирус, расположенный внутри клетки, для проявления их терапевтического эффекта вирус должен быть в активном состоянии [5]. Однако возможны случаи первичной или возникающей в процессе лечения резистентности к ацикловиру, к тому же этот препарат имеет низкую биодоступность, поэтому в начале 80-х годов на его основе был создан препарат второго поколения – валацикловир, представляющий собой L-валиновый эфир ацикловира. В организме человека валацикловир быстро и полностью превращается в ацикловир с помощью фермента валацикловиргидролазы. Валацикловир *in vitro* активен в отношении вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Varicella Zoster, цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барр и вируса герпеса человека 6-го типа. Связывание валацикловира с белками плазмы очень низкое (15%), биодоступность при приеме 1000 мг валацикловира составляет 54% и не снижается при одновременном приеме пищи. Концентрации в сыворотке крови и других внутренних средах организма, которые достигаются после его приема, сопоставимы только с внутривенным введением ацикловира. Это позволяет рассчитывать на его более высокую эффективность и уменьшает кратность приема препарата, что является более удобным для пациента. Проведенные многоцентровые клинические исследования показали эффективность валацикловира для лечения обострений генитального и орофациального герпеса, снижения частоты развития постгерпетической невралгии и быстрого купирования герпес-ассоциированной боли, эффективность для профилактики цитомегаловирусной инфекции у больных СПИДом и при трансплантации органов [8, 9].

В Украине валацикловир выпускается фармацевтической компанией «Фармак» под торговым названием Валавир. Преимуществами, выгодно отличающими препарат Валавир от других противовирусных средств, являются: широкий спектр терапевтического действия, высокая биодоступность (54% по сравнению с 10–20% ацикловира), сохранение профиля безопасности ацикловира, удобная форма приема препарата и возможность проведения длительного курса лечения (супрессивная терапия), оптимальное соотношение «цена/качество».

Цель исследования – изучить клиническую эффективность препарата Валавир как средства этиотропной терапии хронических герпетических нейроинфекций для усовершенствования лечебных схем его применения.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование были включены 20 пациентов с верифицированной герпетической нейроинфекцией, из них 17 женщин и 3 мужчины, средним возрастом 32,3±6,5 лет. Средняя длительность заболевания составила 3,6±2,8 года. Всем больным было проведено полное соматическое и неврологическое обследование, оценка иммунного статуса, ПЦР и ИФА диагностика для определения в крови титра специфических антител к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1, 2-го типов, Varicella Zoster вирусу (ВЗВ), вирусу Эпштейн-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа. Положительным результатом считалось превышение оптической плотности (О.П.) титров специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) в 3 и более раз, низкий индекс авидности IgG (менее 50%) или появление в крови специфических иммуноглобулинов класса M (IgM) в сочетании с позитивным результатом ПЦР-теста. Для исключения другой этио-

Таблица 1. Преобладающие клинические неврологические синдромы у пациентов с хроническими нейроинфекциями

Преобладающий неврологический синдром	Количество больных
Цефалгический	8 (40%)
Тазовые нарушения	5 (25%)
Пирамидные нарушения	8 (40%)
Экстрапирамидные нарушения	3 (15%)
Мозжечковые симптомы	3 (15%)
Вестибулярные нарушения	7 (35%)
Радикулярный синдром	6 (30%)
Нарушение чувствительности по полиневритическому типу	4 (20%)
Вегетативные нарушения	12 (60%)
Стволовые нарушения	5 (25%)
Боль в спине	6 (30%)
Синдром патологической утомляемости	13 (65%)
Нарушение терморегуляции	11 (55%)
Гипоталамический синдром	1 (5%)
Соматическая коморбидность	7 (35%)

логии инфекционного процесса проводили обследование на боррелиоз, урогенитальные инфекции (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), бактериальный посев из зева и носа. При оценке иммунного статуса определяли общее количество лейкоцитов и лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), иммуно-регуляторный индекс (соотношение CD4 к CD8), количество В-лимфоцитов (CD19), иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM, IgG), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лимфоцитотоксических аутоантител, гетерофильных гемолизин, фагоцитарную и комплементарную активность. Клинико-лабораторные исследования проводились до начала терапии Валавиром и через 2 недели после окончания курса лечения.

Результаты и их обсуждение

При полном клинико-неврологическом обследовании у наших пациентов были диагностированы такие клинические варианты хронических нейроинфекций, как: рассеянный энцефаломиелит – у 10%, хронический церебральный арахноидит – у 15%, энцефаломиело-полирадикулоневропатия – у 20%, инфекционно-аллергическая энцефалопатия – у 35%, хронический вялотекущий инфекционно-аллергический энцефалит – у 15%, герпетический ганглионит – у 5% обследованных.

У 25% пациентов течение герпетической инфекции характеризовалось сменой обострений и ремиссий, у 65% – постоянным вялотекущим процессом с периодическим усилением патологической неврологической симптоматики (развитием декомпенсации) на фоне обострения герпетической инфекции, у 10% пациентов наблюдалось медленное поступательное или неуклонное прогрессирование неврологического дефицита на фоне стабильного течения инфекционного процесса.

Преобладающие клинические неврологические синдромы у обследованных пациентов представлены в таблице 1. Клиническая картина хронического течения нейроинфекций характеризовалась вовлечением в патологический процесс многих функциональных систем, в частности двигательной, вегетативной, разнообразными болевыми феноменами, нередко с вегетативным компонентом, синдром патологической утомляемости, нарушениями терморегуляции и соматической коморбидностью (табл. 1).

При верификации этиологического фактора хронических нейроинфекций у 12 (60%) больных была выявлена микст-инфекция в различных вариантах, у остальных 8 (40%) герпетическая моноинфекция (табл. 2).

Таблица 2. Этиология хронических нейроинфекций у обследованных больных

Этиологический фактор	Количество больных
Герпетическая моноинфекция:	8 (40%)
ВПГ 1,2 тип	4 (20%)
ВЗВ	2 (10%)
ВЭБ	2 (10%)
Герпетическая микст-инфекция:	12 (60%)
ВПГ 1,2 тип + ВЗВ	4 (20%)
ВЗВ + ВЭБ + ЦМВ	2 (10%)
ВЭБ + ВГЧ 6 тип	3 (15%)
ВПГ 1,2 тип + хронический токсоплазмоз	1 (5%)
ВЭБ + ЦМВ + ВПГ 1,2 тип	2 (10%)

У обследованных больных до начала терапии Валавиром выявлены значительные превышения диагностических титров специфических антител к вирусам герпеса (табл. 3) в сочетании с положительными результатами ПЦР-тестов, что свидетельствовало об активации латентной нейроинфекции.

Активация латентной герпетической инфекции у наблюдаемых пациентов сопровождалась такими общими симптомами, как: высыпания на лице или соответствующих дерматоммах – у 20%, болевой синдром (нейропатическая, радикулярная боль, боль в спине, фибромиалгия) – у 55%, усиление ликворно-гипертензионного синдрома (ЛГС) – у 40% обследованных. Сопутствующие головные боли и субфебрильная температура наблюдались у 55%, общие астенические проявления (слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, нарушение сна и т. д.) – у 70%, лимфаденопатия у 40% больных (табл. 4).

При иммунологическом обследовании у пациентов с хроническими нейроинфекциями до лечения Валавиром выявлена иммуносупрессия (уменьшение количества Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), относительный лимфоцитоз, ослабление фагоцитоза, увеличение содержания В-лимфоцитов (CD 19), активация системы комплемента на фоне выраженного повышения уровня лимфоцитотоксических аутоантител (табл. 5).

Терапию Валавиром проводили по двум схемам: короткой – в течение 2 недель и более длительной – 1–1,5 месяца. Независимо от длительности курса терапии, лечение начинали с дозы 1000 мг 3 раза в день в течение 2-х недель, при необходимости переходили на поддерживающую дозу по 500 мг 2 раза в день – до 1–1,5 месяца. Выбор схемы терапии определялся тяжестью общеинфекционных и неврологических проявлений герпетической нейроинфекции, а также вариантом клинического течения процесса. Так, при рецидивирующем течении нейроинфекции, для купирования рецидива проводили лечение по короткой схеме, в то время как при постоянном вялотекущем процессе, сопровождающемся усилением имеющейся неврологической симптоматики или при прогрессировании неврологического дефицита на фоне активного инфекционного процесса, лечение продлевалось до 1–1,5 месяца. 80% пациентов получали индивидуально подобранные иммуностропные препараты, которые назначались клиническим иммунологом с учетом данных иммунограммы после подбора иммуномодуляторов *in vitro*. Контроль клинических и лабораторных данных осуществлялся через 2 недели после окончания лечения.

В результате проведенного лечения Валавиром, у 4 (20%) больных купировались герпетические высыпания на лице или соответствующих дерматоммах, значительно снизилась частота болевых проявлений, в том числе цефалгий, астенических сим-

Таблица 3. Динамика титров специфических антител до и после лечения Валавиром

Возбудитель	О.П. пациентов/ О.П. критической до лечения Валавиром		О.П. пациентов/ О.П. критической после лечения Валавиром	
	IgM	IgG	IgM	IgG
ВПГ 1,2 типа	2,05±0,65	8,25±2,58	1,02±0,23	6,25±4,12
ВЗВ	3,07±0,21	5,35±2,78	1,06±0,06	4,95±2,54
ЦМВ	2,04±0,08	6,23±3,56	1,02±0,02	4,65±2,23
ВЭБ	1,98±0,06	7,85±3,78	1,03±0,09	5,05±2,36
ВГЧ 6 тип	–	3,02±0,23	–	1,56±0,41

Таблиця 4. Общеинфекционные симптомы у наблюдаемых больных до и после лечения Валавиром

Общеинфекционный симптом	Количество больных, имевших симптом	
	До лечения Валавиром	После лечения Валавиром
Герпетические высыпания	4 (20%)	–
Болевой синдром	11 (55%)	3 (15%)
Головные боли на фоне усиления ЛГС	8 (40%)	2 (10%)
Субфебрилитет	11 (55%)	4 (20%)
Астенические проявления	14 (70%)	4 (20%)
Лимфаденопатия	8 (40%)	5 (25%)

Таблиця 5. Иммунологические показатели у больных с хроническими нейроинфекциями до и после лечения Валавиром

Иммунологический показатель	Нормальные значения $M \pm m$	До лечения Валавиром $M \pm m$	После лечения Валавиром $M \pm m$
Количество лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	6,00±0,62	6,01±2,15	5,99±2,55
Количество лимфоцитов, %	27,50±3,85	34,55±8,65	30,72±8,89
T-лимфоциты (CD_3), %	57,50±4,25	52,53±15,45	53,64±12,65
CD_{4^+} , %	41,00±6,28	31,22±12,42	36,27±10,76
CD_{8^+} , %	28,00±1,98	18,98±8,41	24,74±6,77
CD_4/CD_{8^+} , у. е.	2,00±0,19	1,54±0,96	1,82±0,94
B-лимфоциты (CD_{19}), %	10,00±1,82	14,76±5,76	11,06±5,43
Фагоцитоз, %	80,00±6,05	74,96±12,43	78,92±11,32
IgA, мг/мл	1,90±0,22	2,00±0,79	1,92±0,69
IgG, мг/мл	11,70±1,20	12,76±2,76	11,43±2,98
IgM, мг/мл	1,25±0,13	1,65±0,65	1,22±0,62
ЦИК, у. е.	не > 0,06	0,059±0,058	0,058±0,041
Гетерофильные гемоллизины, у. е.	0,50±0,10	0,62±0,42	0,54±0,47
Лимфоцитотоксические аутоантитела, %	до 10	18,12±5,92	12,11±6,21
Комплемент, у. е.	55,00±10,0	60,85±12,84	58,48±10,75

птомов, в меньшей степени – лимфаденопатий (табл. 4). У 7 (35%) пациентов купировался субфебрилитет, у остальных 4 (20%) появилась тенденция к нормализации температуры тела в утренние часы.

В неврологическом статусе у 5 (25%) больных появилась тенденция к уменьшению выраженности пирамидных и у 10% мозжечковых нарушений, у 40% больных – к стабилизации вегетативного дисбаланса, у 35% к увеличению двигательной активности и улучшению общего самочувствия.

В результате лечения Валавиром практически нормализовались уровни специфических IgM к вирусам герпеса в крови и

появилась тенденция к снижению специфических IgG (табл. 3) на фоне отрицательных результатов ПЦР исследования, что отражало торможение вирусной репликации.

При анализе иммунограмм после проведенного лечения герпетических нейроинфекций препаратом Валавир выявлена тенденция к уменьшению выраженности иммунологического дисбаланса, что проявлялось увеличением количества CD4 и CD8B лимфоцитов, нормализацией количества B-лимфоцитов, уменьшением выраженности аутоиммунного компонента воспаления (табл. 5).

Вывод

Снижение вирус-индуцированной иммуносупрессии и подавление вирусной репликации на фоне этиотропного лечения герпетических нейроинфекций препаратом Валавир способствовало купированию рецидивов заболевания при рецидивирующем течении процесса, стабилизации и частичному регрессу клинических проявлений нейроинфекции – при постоянном вьютотекущем инфекционном процессе.

Побочных реакций у пациентов, получавших Валавир, не выявлено, что свидетельствовало о хорошей переносимости препарата.

Таким образом, в результате проведенного исследования препарата Валавир показана его эффективность в качестве этиотропной терапии герпетических нейроинфекций. Можно рекомендовать использовать Валавир в двух лечебных схемах – коротким курсом по 1000 мг 3 раза в день в течение 10–14 дней с возможным переходом на поддерживающую терапию по 500 мг 2 раза в день в течение 1–1,5 месяца. Нуждается в дальнейших исследованиях такое весьма перспективное направление терапии хронических нейроинфекций с прогрессирующим или вялотекущим характером процесса, как супрессивная терапия, предполагающая возможность назначения Валавира в течение нескольких месяцев в поддерживающей дозе.

Литература:

1. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: Меморандум совещания ВОЗ // Бюл.ВОЗ. – 1991. – №3. – С.11–18.
2. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии [Текст] / А.Е. Шульженко // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес», 2006, – №1. – С. 51–58.
3. Ходак Л.А., Мушенко Л.В., Ржевская О.А. Современные подходы к диагностике и лечению больных герпес-вирусными инфекциями [Текст] / О.А. Ржевская, Л.В. Мушенко, Л.А. Ходак // Международный медицинский журнал, 2005, – №2. – С. 124–127.
4. Ершов Ф.И. Антигерпетики // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес» [Текст] / Ф.И. Ершов, 2006, №1. – С. 5–11.
5. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Современные подходы в фармакотерапии рецидивирующей герпетической инфекции // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2005, том 68, №6. – С. 67–71.
6. Деконенко Е.П. Вирус герпеса и поражение нервной системы [Текст] / Е.П. Деконенко // Российский медицинский журнал. – 2002. – №2. – С.46–49.
7. Протас И.И. Герпетический энцефалит – клиника, патогенез, терапия. Руководство для врачей [Текст] / И.И. Протас. – Минск, 2000. – 175 с.
8. Infections of the central nervous system/ editors, W.M. Scheld, R.J. Whitley, Ch. M. Marra. – 3rd.ed. Lippincott Williams and Wilkins. – 2004. – 946 p.
9. Human Herpesviruses / editors, A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski, P.S. Moore, B. Roizman, R. Whitley, K. Yamanishi. Cambridge university press. – 2007. – 1388 p.