

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.831.9-002.1-036.11-022:578.825.1]-085.281

В.М. Козько, А.В. Сохань, Я.І. Копійченко, Н.В. Анциферова
Харківський національний медичний університет

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ «АМІКСИН» ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ ГЕРПЕС-ВІРУСНІ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ

Наведено результати клінічних досліджень 49 хворих на герпес-вірусні менінгоенцефаліти. Хворі були розподілені по групам в залежності від терапії. Аналіз наведених даних підтверджує ефективність сумісного застосування противірусних препаратів та аміксіну, що має найкращий ефект при лікуванні гострих запальних процесів ЦНС герпесвірусної етіології.

Ключові слова: герпес-вірусна інфекція, менінгоенцефаліт, клініка, лікування.

За даними численних досліджень встановлено, що від 65 до 90 % населення земної кулі інфіковано одним або кількома типами герпес-вірусів (ГВ). У 30–50 % хворих на герпес-вірусну інфекцію протягом перших 2–3 років виникають рецидиви захворювання, а від хронічного перебігу недуги з рецидивами страждають в різних країнах від 2 до 12 % людей. За даними глобального огляду досліджень, інфікованість і захворюваність щороку зростають [1]. До найважливіших причин такої несприятливої динаміки належать зростання в структурі населення кількості осіб з імунологічними порушеннями, хронічними захворюваннями, несприятлива дія на людство урбанізації, низки екологічних чинників, поява ацикловірстійких форм та мутантів ГВ [2–4].

Клінічні прояви герпес-вірусної інфекції надзвичайно різноманітні і можуть проявлятися в будь-яких органах чи тканинах організму в гострих, дисемінованих формах чи безсимптомно. У структурі нейроінфекцій герпес-вірусні ураження нервової системи посідають особливе місце як за тяжкістю клінічних проявів і несприятливістю прогно-

зу, так і за особливостями морфологічних змін. Нині герпес-вірусний енцефаліт (ГЕ) є одним з найпоширеніших вірусних енцефалітів у країнах Америки і Європи. Його частка в структурі вірусних уражень ЦНС становить майже 20 %. З початку 90-х років ХХ століття у світі спостерігається зростання частоти інфекційних уражень нервової системи ГВ етіології [4].

Лікування герпес-вірусної інфекції лишається дотепер складною проблемою. Завдяки здатності до латенції та персистенції в клітинах людини герпес-віруси після інфікування викликають хронічний інфекційний процес, що призводить до негативної імунної перебудови організму. Спостерігається розвиток повторної імунної недостатності, пригнічення реакцій клітинного імунітету, зниження неспецифічного захисту організму, що виражається у зниженій здатності лейкоцитів синтезувати α - та γ -інтерферони (ІФН), гіпоімуноглобулінемії, сенсibiliзації до вірусних антигенів [5–7].

З огляду на етіологію, патогенез, клінічну симптоматику для терапії герпес-вірусних

© В.М. Козько, А.В. Сохань, Я.І. Копійченко, Н.В. Анциферова, 2013

захворювань запропонували численні препарати етіотропної та імунокорективної дії, які доцільно розділити на три великі групи за механізмом дії: антигерпес-вірусні хіміопрепарати, індуктори ІФН, імуномодулятори.

Сьогодні антигерпес-вірусні препарати складають близько 80 % наявних антивірусних препаратів, що знову ж таки доводить актуальність проблеми. Виникає питання: чому при такій величезній кількості й розмаїтті лікарських засобів герпес-вірусні захворювання все ще погано контролюються? Причини можуть бути такі:

- розмаїття клінічних форм;
- відсутність радикальних засобів терапії (неможливість повного видалення вірусу з організму);
- можливість розвитку резистентності вірусу проти лікарських засобів;
- необхідність використання комбінованої терапії;
- вироблені у ході еволюції механізми, які сприяють виживанню вірусу в результаті модифікації імунної відповіді хазяїна; до таких механізмів належить і молекулярна мімікрія, тобто наявність спільних антигенів у вірусу і тканин хазяїна.

Успіх лікування, як відомо, залежить від правильного вибору противірусного препарату, його дози й тривалості лікування, використання комбінації препаратів.

Вірус герпесу має інтегративний тип репродукції, тобто в інфікованих клітинах він залишається протягом усього існування клітини. Тому проблема лікування герпес-вірусних та інших інтегративних інфекцій полягає в тому, щоб стимулювати апоптоз (програмовану смерть) інфікованих клітин.

У роботах останніх років показано, що віруси герпесу містять пептиди, здатні гальмувати апоптоз клітин; їх назвали антиапоптотичними білками, які сприяють зберіганню інфікованих вірусом клітин та формуванню персистентної інфекції. ІФН- α викликає апоптоз заражених клітин, що корелює з індукцією інтерфероном ферментів 2'5-олігосинтетази, РНК-ази L, протеїнкінази. У клітинах, персистентно інфікованих вірусом герпесу, ці ферменти дуже слабо індукуються. Тому застосування індукторів ІФН у схемі лікування герпес-вірусної інфекції є доцільним [4–10].

На теперішній час є достатньо великий арсенал протигерпес-вірусних засобів. Однак оцінка фармакологічної дії існуючих препаратів свідчить про наявність всього двох пріоритетних напрямків терапії гострих герпес-вірусних нейроінфекцій – етіотропної та імунної, тобто 1) пригнічення реплікації вірусу; 2) нормалізація імунної відповіді з метою формування повноцінного імунного захисту. Обидва напрямки патогенетично обґрунтовані. Перший ґрунтується на порушенні реплікації та зниження активації збудника у випадку виходу вірусу герпесу з-під імунного контролю. Другий ґрунтується на відновленні контролю системи імунітету над латентним станом герпес-вірусів у сенсорних паравертебральних гангліях ЦНС.

Імунотерапія є основним напрямком патогенетичного підходу до лікування герпес-вірусних інфекцій. На теперішній час вважається доцільним застосування індукторів інтерферону та імуномодуляторів, оскільки індуктори ендogenous ІФ мають ряд переваг над рекомбинантними ІФ: 1) активні відносно широкого спектра ДНК- і РНК-вірусів; 2) не мають антигенності; 3) не викликають гіперінтерферонемії; 4) індукують синтез α - і γ -ІФ; 5) продукція ІФ контролюється організмом. Індуктори ІФ рекомендують застосовувати як у гострий період, у комплексній терапії з противірусними препаратами, так і у вигляді монотерапії в міжрецидивний період.

Група імуномодуляторів достатньо велика. Механізм дії імуномодуляторів в більшості випадків пов'язаний з їх здатністю впливати на активність внутрішньоклітинних АМФ/ЦАМФ. Встановлено також, що ці препарати, беручи участь практично в усіх імунних реакціях, можуть збільшувати утворення антитіл, стимулювати фагоцитоз, підсилувати цитотоксичну активність лімфоцитів, пригнічувати гіперчутливість сповільненого типу, впливати на процеси реалізації імунологічної пам'яті. Крім імуномодуляторної дії, низка препаратів має здатність включати систему інтерферону, що дозволяє розглядати їх як індуктори ІФ.

Застосування в комплексній терапії хворих на рецидивний ГГ препаратів ІФН та індукторів ІФН, як високо-, так і низькомоле-

кулярних, приводить не тільки до поліпшення клінічного стану хворих, але також і до відновлення показників ІФН-статусу.

Таким чином, використання імуномодуючих препаратів у лікуванні хворих на гострі герпес-вірусні ураження ЦНС вважається доцільним та патогенетично обґрунтованим. А завдяки появі нових імуноотропних препаратів продовжується пошук оптимальних схем терапії герпес-вірусних уражень ЦНС. В той же час існує препарат «Аміксин» (тилорон), який має протипухлинні та антивірусні властивості. Він здатний індукувати утворення ендogenous інтерферону та виявляти імуномодуючу дію. В теперішній час накопичено достатньо великий досвід його практичного застосування з лікувальною та профілактичною метою. Але дослідникам відомі далеко не всі дані про біологічні властивості і механізм дії цього препарату. Тилорон – перший синтетичний низькомолекулярний індуктор інтерферону, ефективний при пероральному застосуванні.

Тилорон ефективний по відношенню до широкого кола ДНК-вмісних (герпес-віруси, цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барр) і РНК-вмісних (ортоміксовіруси, пікорнавіруси, рабдовіруси, ретровіруси, тога-віруси) вірусів. У клініці аміксин успішно застосовується при лікуванні вірусних гепатитів, герпес-вірусних інфекцій, що викликані вірусами простого герпесу I і II типів, для профілактики грипу та інших гострих вірусних респіраторних інфекцій. В багатьох випадках противірусні ефекти тилорону корелюють з титрами ІFN в сироватці. Тому здатність індукувати ендogenous ІFN розглядається як основний механізм противірусної активності. Він підсилював продукцію імуноглобулінів різних класів (M, G, A) після одноразового введення перед або одночасно з імунізацією. Інтенсивність гуморальних реакцій збільшувалася під впливом тилорону при імунізації тварин як тимусзалежними (еритроцити барана), так і тимуснезалежними (ендотоксин *E. coli*) антигенами. Важливо підкреслити, що імуномодуюча активність препарату особливо яскраво виявляється на фоні імунодепресивних станів, викликаних різними причинами: введенням імунодепресантів і канцерогенів, опромінюванням, стресом, оперативним втручанням, великими фізичними навантаженнями [11–12].

Під нашим спостереженням знаходилося 49 хворих на гострі герпес-вірусні менингоенцефаліти (ГГМЕ) у віці 16–72 роки. В комплексному лікуванні хворих ми використовуємо комбіновану терапію ацикловіром 1 г тричі на добу, аміксин згідно із запропонованою схемою: 1-ша доба 125 мг 2 рази внутрішньо, 2-га–8-ма доба – 125 мг 1 раз на добу внутрішньо, 8-ма–22-га доба – 125 мг через день внутрішньо, патогенетичні та симптоматичні препарати. З метою вивчення ефективності запропонованої схеми призначення Аміксіну була набрана група хворих в лікуванні яких як імуномодуючий засіб використовувався циклоферон за стандартною схемою [12]. Хворі були рандомізовано поділені на дві групи в залежності від терапії. 1-ша група – 32 хворих на ГГМЕ, які у комплексній терапії отримували аміксин та 2-га група – 17 хворих, яким у комплексній терапії було призначено циклоферон – по 2,0 мл внутрішньом'язово на 1-шу, 2-гу, 4-ту, 6-ту, 8-му, 11-ту, 14-ту, 17-ту, 20-ту, 23-тю доби лікування. Усі хворі отримували адекватну етіологічну, патогенетичну та симптоматичну терапію.

Обидві групи були порівнянні за віком і статевим складом. Групи формувалися методом сліпої вибірки.

Ефективність лікування визначали за клінічними критеріями і лабораторними показниками. Комплексну оцінку дії препарату проводили на підставі клінічних та лабораторних даних. Оцінювали динаміку лабораторних показників (вміст CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 та ІNF- γ в крові хворих в гострому періоді та реконвалесценції), загальний стан хворого (задовільний, середньої тяжкості та тяжкий – оцінку проводили у балах), терміни нормалізації температури, згасання симптомів подразнення мозкових оболонок, вогнищевих симптомів ураження ЦНС, нудоти, блювоти, зменшення головного болю, слабкості тощо.

Будь-які побічні явища у хворих, що одержували аміксин не встановлені. Препарат володіє задовільними смаковими якостями. Як показано у табл. 1, тривалість лихоманкового періоду та менингеального синдрому була практично однаковою у обох групах хворих. Можна зробити висновок, що тривалість цих порушень залежала від характеру етіотропної та патогенетичної терапії.

Однак у групі хворих, що у комплексному лікуванні отримували аміксин достовірно раніше зникали вогнищеві симптоми ураження ЦНС, нормалізувались показники клінічного аналізу ліквору, головний біль, слабкість (табл. 1).

Проаналізувавши динаміку вмісту CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 та INF- γ в періоді реконвалесценції та у залежності від варіанту лікування, зазначили, що у першій групі спостерігались істотно вища кількість Т-лімфоцитів з антигеном CD4, CD16, також вищий вміст INF- γ . В той же час препарат не впливав на кількість Т-лімфоцитів з антигеном CD3, CD8, CD-19 (табл. 2).

Таким чином, порівняльний аналіз отриманих даних свідчить про те, що застосування препарату «Аміксин» в комплексному лікуванні хворих на герпес-вірусні менінгоенцефаліти сприяє більш швидкому усуненню вогнищевих симптоматики, швидкій нормалізації показників клінічного аналізу ліквору, зменшенню тривалості знаходження хворих у стаціонарі та основних симптомів захворювання. Застосування Аміксину дозволяє скоротити обсяги і тривалість дезінтоксикаційної та патогенетичної терапії. Отриманий досвід дозволяє рекомендувати запропоновану схему терапії аміксином у комплексному лікуванні хворих на гострі герпес-вірусні менінгоенцефаліти.

Таблиця 1. Тривалість провідних клінічних симптомів в залежності від способу лікування ($M \pm m$)

Провідні клінічні симптоми	Тривалість симптомів (діб)	
	1-ша група з аміксином (n=32)	2-га група з циклофероном (n=17)
Головний біль	9,2 \pm 2,8 ¹	12,4 \pm 3,5 ^{1*}
Лихоманка	9,5 \pm 2,5 ¹	11,2 \pm 2,7 ¹
Менінгеальні симптоми	7,1 \pm 1,1	7,3 \pm 1,0,
Слабкість	25,0 \pm 3,2 ¹	32,0 \pm 3,1 ¹
Тривалість знаходження в стаціонарі	18,8 \pm 4,5	22,7 \pm 4,8

Примітка. ¹ Достовірна різниця між показниками у 1-й та 2-й групах.

Таблиця 2. Динаміка показників імунокомпетентних клітин та INF- γ у хворих на ГГМЕ в залежності від варіанта лікування, ($M \pm m$) діб

Показники імунітету	Група контролю (здорових осіб)	Гострий період	Період реконвалесценції	
			1-ша група (аміксину), n=32	2-га група (циклоферону), n=17
CD3, $\times 10^6$ /л	908,8 \pm 125,8	1290,0 \pm 165,7 ^{1*}	946,6 \pm 51,5	923,6 \pm 42,8
CD4, $\times 10^6$ /л	659,7 \pm 97,0	780,9 \pm 98,1 ^{1*}	695,3 \pm 41,5 ^{2**}	608,3 \pm 52,3 ^{2**}
CD8, $\times 10^6$ /л	394,9 \pm 29,8	359,3 \pm 23,1	393,5 \pm 25,6	375,5 \pm 22,3
CD16, $\times 10^6$ /л	321 \pm 34	301,9 \pm 25,1	333,1 \pm 15,1 ^{2**}	298,1 \pm 17,2 ^{2**}
CD19, $\times 10^6$ /л	243,4 \pm 42,4	319,4 \pm 24,3 ^{1*}	435,5 \pm 21,7	415,5 \pm 22,8
INF- γ , пг/мл	12,4 \pm 1,7	77,4 \pm 6,1 ^{1*}	67,0 \pm 4,3 ^{2**}	60,0 \pm 5,1 ^{2**}

Примітка. ¹ Достовірна різниця між показниками контролю та періоду розпаду, * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$; ² достовірна різниця між показниками періоду реконвалесценції у 1-й та 2-й групах, * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$.

Список літератури

1. Руденко А. О. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема / А. О. Руденко, Л. В. Муравська // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 5–11.
2. Survey of acyclovir-resistant herpes simplex virus in the Netherlands: prevalence and characterization / R. Stranska, R. Schuurman, E. Nienhuis [et al.] // J. Clin. Virol. – 2005. – Jan.; 32 (1). – P. 7–18.
3. Ярош О. О. Деякі актуальні проблеми нейроінфекцій / О. О. Ярош // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 5–9.
4. Герпетичний енцефаліт у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія) : метод. рекомендації / В. В. Кононенко, А. О. Руденко, Л. П. Чепкий [та ін.]. – К. : МОЗ України, 2003. – 40 с.
5. Ярош О. О. Особливості клінічного перебігу герпетичного енцефаліту в Україні / О. О. Ярош // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби : Мат. наук.-практ. конф. І пленуму Асоціації інфекціоністів України (26–27.04.01, Харків). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – С. 169–171.
6. Клинико-морфологические особенности хронических менингоэнцефалитов герпетической этиологии / И. И. Протас, М. К. Недзьведь, М. Е. Хмара [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 1. – С. 30–35.
7. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 370 с.
8. Этиопатогенетическая терапия тяжелых форм герпетической инфекции / В. И. Матяш, В. Б. Шевчук, Т. Л. Токунова, Л. Г. Василенко // Сучасна терапія хворих інфекційною та паразитарною патологією: матеріали науково-практичної конференції (12–13 березня 2002 р.). – Харків, 2002.
9. Інтенсивна терапія герпесвірусних енцефалітів у нейрохірургічних хворих / Л. П. Чепкий, В. В. Кононенко, Р. В. Гавриш, О. Я. Главацький // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2002. – № 2 (Д). – С. 28–31.
10. Clinical spectrum, pitfalls in diagnosis and therapeutic implications in herpes simplex encephalitis / S. Jha, R. Patel, R. K. Yadav, V. Kumar // J. Assoc. Physicians India. – 2004. – Jan; 52. – P. 24–26.
11. Андронати С. А. Пероральний індуктор ендегенного інтерферона амиксин і його аналогі / С. А. Андронати, Л. А. Литвинова, Н. Я. Головенко // Журн. АМН України. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 53–66.
12. Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус / С. С. Григорян, А. М. Иванова, Ш. Х. Ходжаев, Ф. И. Ершов // Вопр. вирусол. – 1990. – Т. 35, № 1. – С. 61–65.
13. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: метод. рекомендации / [А. А. Руденко, А. Д. Вовк, И. А. Боброва и др.]. – К., 2000. – 24 с.

В.Н. Козько, А.В. Сохань, Я.И. Копейченко, Н.В. Анцыферова

**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «АМИКСИН» ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ОСТРЫМИ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫМИ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТАМИ**

Представлены результаты клинических исследований 49 больных с герпетическими менингоэнцефалитами. Больные были распределены на группы в зависимости терапии. Анализ приведенных данных подтверждает эффективность применения препарата «Амиксин» в комплексной терапии острых воспалительных процессов ЦНС герпес-вирусной этиологии.

Ключевые слова: герпес-вирусная инфекция, менингоэнцефалит, клиника, лечение.

V.M. Kozko, A.V. Sohan, Ya.I. Kopychenko, N.V. Antsyferova

**EXPERIENCE IN THE USE OF THE DRUG «AMIXIN» WHEN TREATING PATIENTS
WITH ACUTE HERPES VIRUS MENINGOENCEPHALITIS**

Results of clinical investigation of 49 patients with herpes virus meningoencephalitis were presented. Patients were divided on groups depend of therapy. Analysis of presented indexes proofs modern glance of leadinging scientists on combined using the antiviral remedies and Amixin, that most effectively at treatment of acute inflammatory processes CNS herpes virus etyology.

Key words: herpes virus infection, clinic, meningoencephalitis, treatment.

Поступила 27.08.12