СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Т.В. Сологуб

Тюмень, 28 октября, 2016г.

Герпесвирусы — наиболее распространенные инфекционные агенты, поражающие организм человека. Более 90% людей являются носителями вируса, у 20% из них вирусы герпеса становятся причиной тяжелых заболеваний. Однажды поразив организм человека, вирус герпеса остается в нем на всю жизнь в латентной или персистирующей форме.

В настоящее время к семейству Herpesviridae относят более 100 типов вирусов, из которых 8 типов патогенны для человека.

- **Вирус простого герпеса 1-го типа (HSV1)**
- **Вирус простого герпеса 2-го типа (HSV2)**
- **Вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса (Varicella zoster)**
- **Цитомегаловирус (CMV)**
- **Вирус Эпштейна-Барр (EBV)**
- **Вирус герпеса 6-го типа (HHV 6)**
- **Вирус герпеса 7-го типа (HHV 7)**
- **Вирус герпеса 8-го типа/Вирус саркомы Капоши (HHV 8)**

Биологические особенности герпесвирусов

- Все герпесвирусы являются внутриклеточными паразитами
- Герпесвирусы многие годы и даже пожизненно персистируют в клетках ганглиев центральной нервной системы
- В течение жизни человек многократно реинфицируется новыми штаммами герпесвирусов
- В человеческом организме возможно одновременное сосуществование нескольких видов и штаммов вирусов
- Вирусы активизируются при нарушении динамического равновесия между ними и иммунным гомеостазом.

Входными воротами для вируса простого герпеса служат кожные покровы, красная кайма губ, слизистые оболочки полости рта, половых органов, конъюнктива. Вирус распространяется преимущественно по нервным окончаниям в ганглии нервной системы, где сохраняется пожизненно.

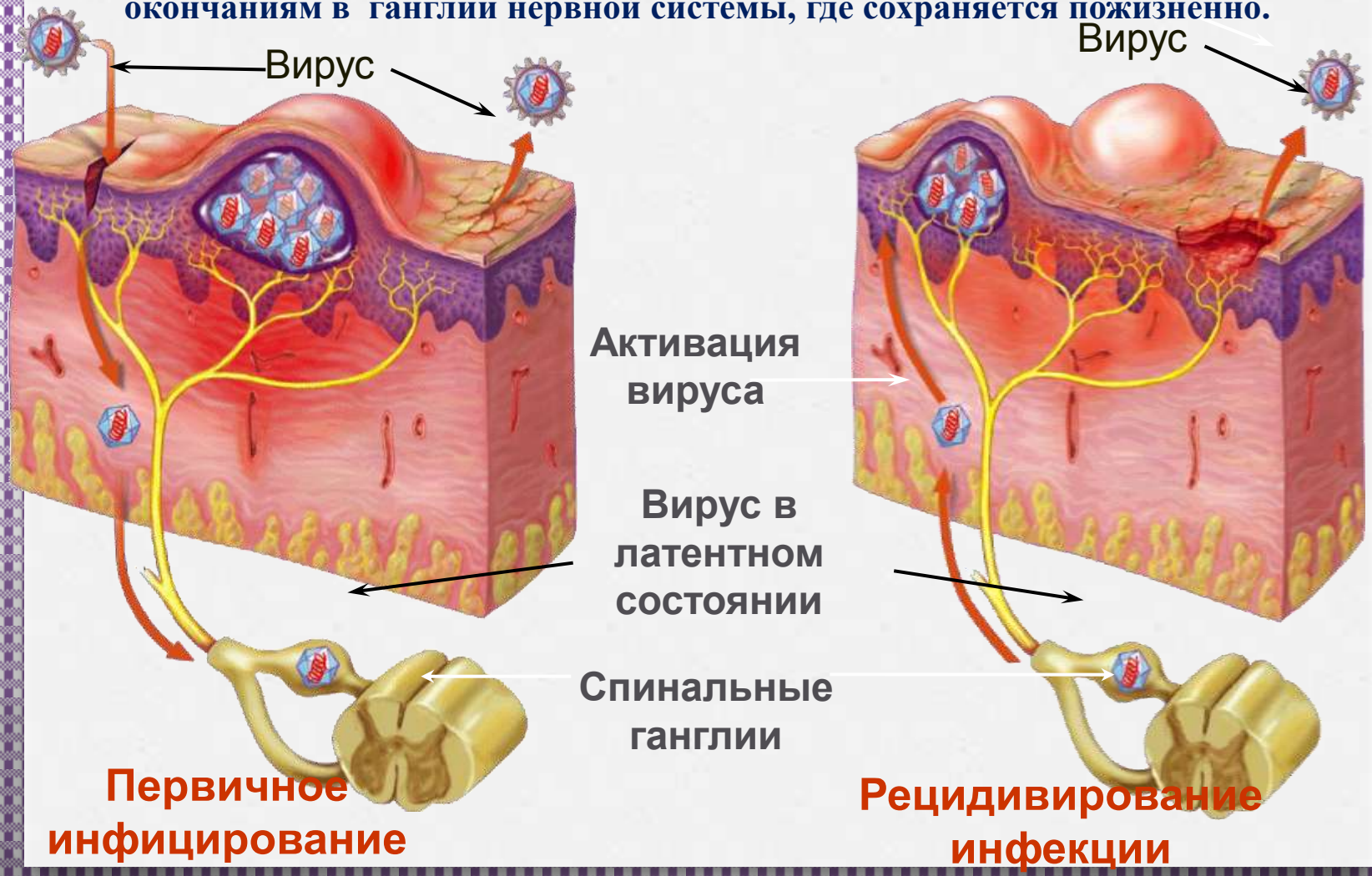


Illustration by FH Netter. ©2001 Icon Learning Systems.

Герпетическая инфекция- системное заболевание

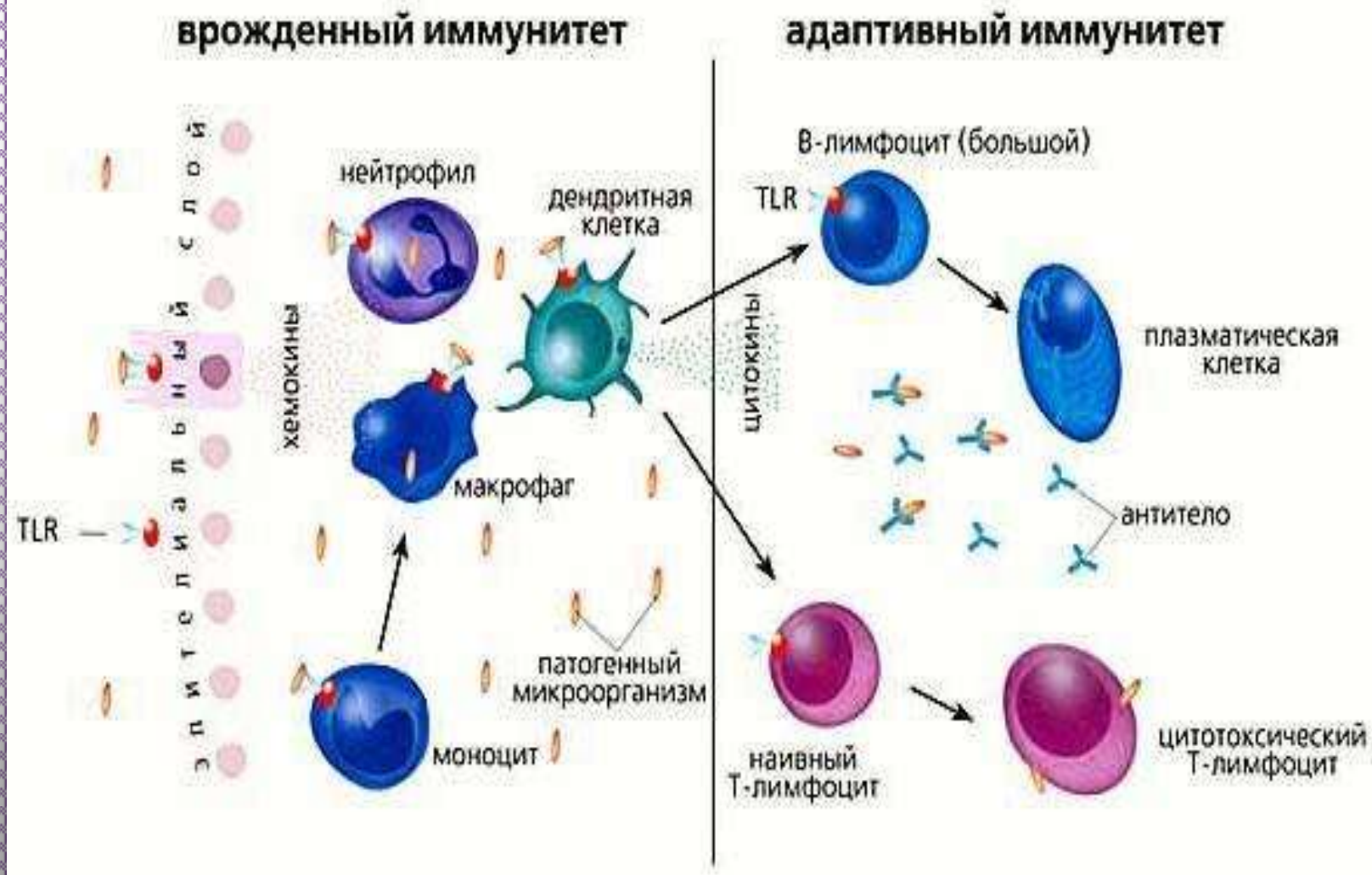
Вирусы простого герпеса повышают адгезивность тромбоцитов и нейтрофилов на эндотелии капилляров. Поврежденный эндотелий теряет свои антикоагулянтные свойства и становится прокоагулянтным. Вирусы простого герпеса - причина развития гиперчувствительности к лекарственным средствам и один из ко факторов развития височной медианной эпилепсии.

Вирусы герпеса фиксируются и активно размножаются в лейкоцитах и моноцитах, формируя иммунологическую недостаточность:

снижается абсолютное количество и активностьТ-лимфоцитов (CD3+ и CD4+ клеток), нейтрофилов и увеличивается количество иммунных комплексов.

У больных герпесвирусной инфекцией отмечается выраженное подавление продукции ИФН-а и ИФН-у, что является объективным показателем развития вторичного иммунодефицита.

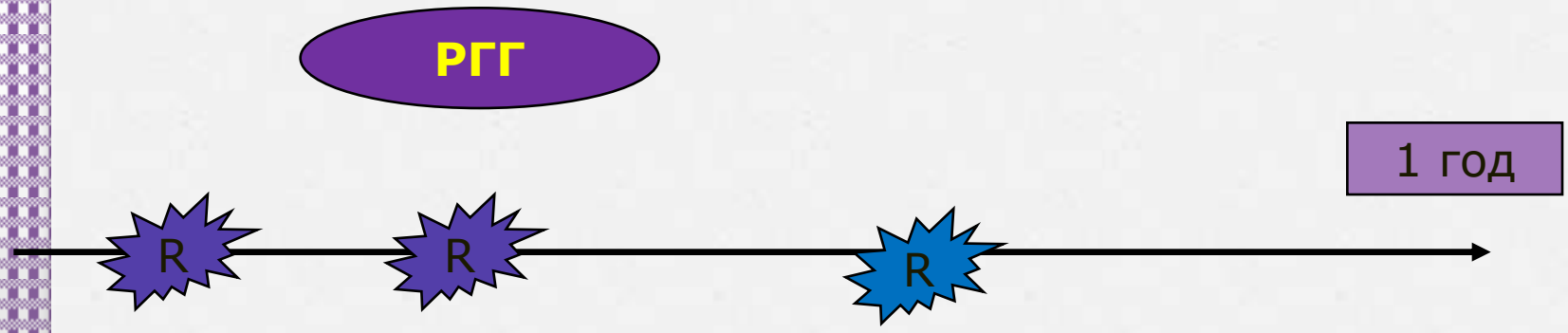
Фазы иммунного ответа при герпетической инфекции

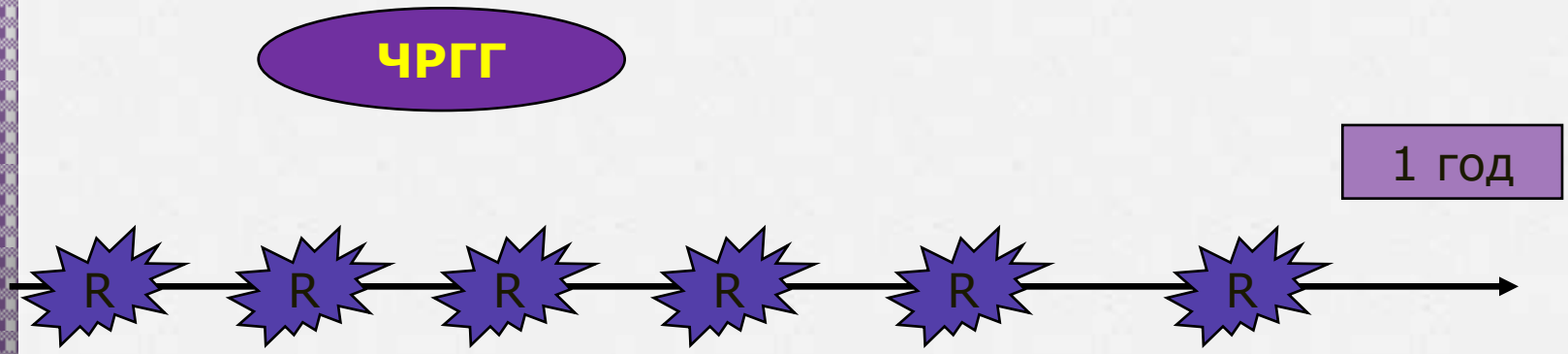


Таким образом, герпетическая инфекция является системным заболеванием, в основе которого лежит снижение иммунологической реактивности организма с изменениями основных показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Результатом иммунных нарушений являются формирование рецидивирующих форм хронической герпетической инфекции.

Характеристика рецидивирующей герпетической инфекции





Факторы риска активации ГВИ

- Охлаждение, УФ-облучение, резкая смена климатических поясов, гипертермия, переохлаждение эмоциональный стресс, депрессия.
- Физическое перенапряжение, постоянное недосыпание, голодание, переутомление.
- Болезненные менструации, аборты, роды, постменопауза.
- Частая смена половых партнеров.
- Прямые иммуносупрессорные эффекты цитостатиков, глюкокортикостероидов

Снижению общего и местного иммунитета.

Современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека!

Противогерпетические препараты

Ацикловир	Табл. 0,2 г; 0,4 г и 0,8 г. Капсулы- 0,2 г	0,2 г - 5 раз/ сутки или по 0,4 г каждые 8 ч -5 дней Взрослые и дети старше 12 лет: 5 мг/кг каждые 8 ч -7 дней.
Валацикловир	Таблетки 0,5 г	При слизистокожном герпесе - 0,5 г каждые 12 ч - 5 дней;
Фамцикловир	Таблетки 0,25 г	Взрослые: при слизистокожном и генитальном герпесе - 0,25 г каждые 8 ч (при первичном эпизоде) и 0,125 г каждые 12 ч (при рецидивах) в течение 5 дней
Пенцикловир	Крем 1%	Крем наносят на пораженные участки каждые 2 ч (в дневное время) в течение 4 дней
Фоскарнет	2,4% раствор для инфузий во флаконах по 250 и 500 мл; крем.	При герпесе 1-2 типов – 40 мг на кг веса каждые 7 часов. Курс 2-3 недели. Крем наносят на пораженные участки 6 раз в сутки
Тромантадин	Гель 1%	Наносят на пораженные участки 3–5 раз в сутки, слегка втирают

Ацикловир, валацикловир и фамцикловир являются средствами «скорой помощи»

Они оказывают свой опосредованный вирусостатический эффект, взаимодействуя с тимидинкиназой герпесвирусов, что в определенной степени ограничивает универсальность их действия на штаммы ВПГ с генетически измененной активностью вирусной тимидинкиназы.

Резистентность к ацикловиру

Установлено, что у 5–7% пациентов, страдающих (РГ), в процессе лечения развивается резистентность к ацикловиру или он изначально не оказывает лечебного действия. Механизм возникновения резистентности связан со снижением активности или отсутствием вирусной тимидинкиназы, повреждением субстратной специфичности этого фермента и появлением мутаций в гене ДНК–полимеразы.

ФОСКАРНЕТ

Фоскарнет представляет собой конкурентный ингибитор пирофосфата и обладает широким спектром противовирусной активности, угнетая ДНК–полимеразу герпесвирусов. Вместе с тем, этот фосфорсодержащий препарат обладает большей токсичностью, чем ацикловир, что, возможно, будет ограничивать его применение.

Проблемы при лечении химиопрепаратами:

Возможность формирования резистентности штаммов вируса герпеса к химиопрепаратам;

Терапевтический эффект сохраняется только на фоне приема препарата;

Возможны токсические эффекты (энцефалопатии, диспепсия, поражение печени, органов кроветворения, снижение артериального давления).

Очень важно, чтобы терапия воздействовала не только на сам вирус, но и помогала нашему иммунитету достойно отвечать на цитотоксическое действие патогенов.

Иммунотерапия простого герпеса

Нарушение иммунного ответа – важнейшее звено в патогенезе ПГ. Наблюдается снижение общего количества Т– и В–клеток, изменение их функциональной активности, нарушения в макрофагальном звене иммунитета, в системе интерферонов. Коррекция нарушений неспецифического и специфического звеньев иммунитета – одно из направлений в комплексной терапии простого герпеса.

Неспецифическая иммунотерапия включает в себя использование:

- иммуноглобулина;

- интерферонов и индукторов интерферона;

- препаратов, стимулирующих Т– и В–звенья клеточного иммунитета и фагоцитоз.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Для лечения тяжелых форм герпетической инфекции (поражение ЦНС, герпес новорожденных, первичный герпес у беременной) можно использовать иммуноглобулин человека с повышенным содержанием противогерпетических антител (Сандоглобулин) или отечественный иммуноглобулин для внутривенного введения.

ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны - факторы естественного иммунитета, продуцируются клетками в ответ на воздействие чужеродных антигенов и вызывают активацию эффекторных клеток иммунитета, участвующих в элиминации из организма возбудителей инфекции.

Широкий спектр противовирусной активности, отсутствие резистентных к интерферону - предопределили перспективу использования ИФ, как средства этиопатогенетической терапии простого герпеса

В лечении ГВИ применяют ИФН - α, ИФН-β - и ИФН - γ

ИФН - α, оказывают тройное терапевтическое воздействие:

1) **этиотропный эффект, путем непосредственной блокады репликации, транскрипции и трансляции вирусных нуклеиновых кислот внутриклеточно;**
2) **как средство базисной терапии изолированного дефицита естественных киллеров — одного из наиболее распространенных первичных иммунодефицитов, при которых отмечаются реактивированные герпесвирусной инфекции;**
3) **патогенетический эффект путем устранения вирус-индуцированной иммуносупрессии, а также профилактики лимфопролиферативных осложнений, опосредованных Т- и В-лимфоцитами**

(Sakai Y. et al., 1998) (Garner J.G. et al., 1984).

ИНТЕРФЕРОН -γ

Под влиянием ИФН - γ Т-лимфоциты с хелперной направленностью приобретают способность синтезировать кроме ИФН-γ -IL-2, IL-12 и ряд других цитокинов, потенцирующих клеточный иммунитет (Thl-иммунный ответ). Интерферон гамма и цитокины (IL-2, IL-12, ФНО-альфа) определяют резистентность организма к вирусным инфекциям, участвуя в становлении цитотоксического ответа на ранних стадиях инфекции.

ИФН-γ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

ИФН-γ является одним из факторов дифференцировки В-клеток. В зависимости от стадии заболевания он может либо усиливать, либо подавлять В-клеточный иммунный ответ.

На поздних стадиях- ИФН-γ усиливает секрецию иммуноглобулинов.

Известно ряд исследований, указывающих на более высокую эффективность в лечении ГВИ препаратов рекомбинантного ИФН-γ чем - α.

Фуджисаки с соавт. доказали более высокую эффективность лечения ГВИ препаратами рекомбинантного ИФН-γ, чем α за счет повышения клеточного иммунитета, контролирующего эндогенный вирус.

Имеются данные, о выраженном терапевтическом эффекте рекомбинантного ИФН-γ при тяжелой EBV-нфекции.

[Fujisaki T., Nagafuchi S., Okamura T. (1993) Gamma-interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus. Ann. Intern. Med., 118(6): 474–475.]

Кроме того, препараты ИФН-γ могут назначаться как дополнение к терапии ИФН-α, учитывая их синергическое действие, Более того, D.J. Carr, S. Noisakran (2002) показали, что противовирусный и иммуномодулирующий эффекты ИФН-α, частично опосредованы вторичной индукцией синтеза гамма-интерферона Т-лимфоцитами

Sainz B. Jr., Halford W.P. (2002) Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. J. Virol., 76(22): 11541–11550.
Carr D.J., Noisakran S. (2002) The antiviral efficacy of the murine alpha-1 interferon transgene against ocular herpes simplex virus type 1 requires the presence of CD4(+), alpha/beta T-cell receptor-positive T lymphocytes with the capacity to produce gamma interferon. J. Virol., 76(18): 9398–9406.

ИФН-ГАММА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ

Безусловно ИФН-γ показан при первичных иммунодефицитах, которые могут стать причиной реактивации герпесвирусов (изолированном дефиците ИФН-γ , дефиците миелопероксидазы фагоцитов, хронической гранулематозной болезни). Классическим является сообщение J.L. Virelisier (1978) об успешном лечении препаратом ИФН-γ тяжелого лимфопролиферативного синдрома, вызванного EVB, у пациентки с селективным дефицитом этого цитокина.

Adams и соавторы еще в 2004г. обнаружили, что репликация вируса простого герпеса второго типа (ВПГ-2) в HeLa клетках и в клетках 86HG39 прекращается после использования ИФН-γ и TNF-α.

Показано, что ИФН-γ оказывает противовирусное действие через фермент индолеамин-2,3-диоксигеназу (IDO), который является ингибитором триптофана. Триптофан необходим вирусу простого герпеса для завершения своего репликативного цикла. Следовательно, ИФН-γ опосредовано через IDO снижает репликативную активность вируса простого герпеса.

Рекомбинантный ИФН-γ

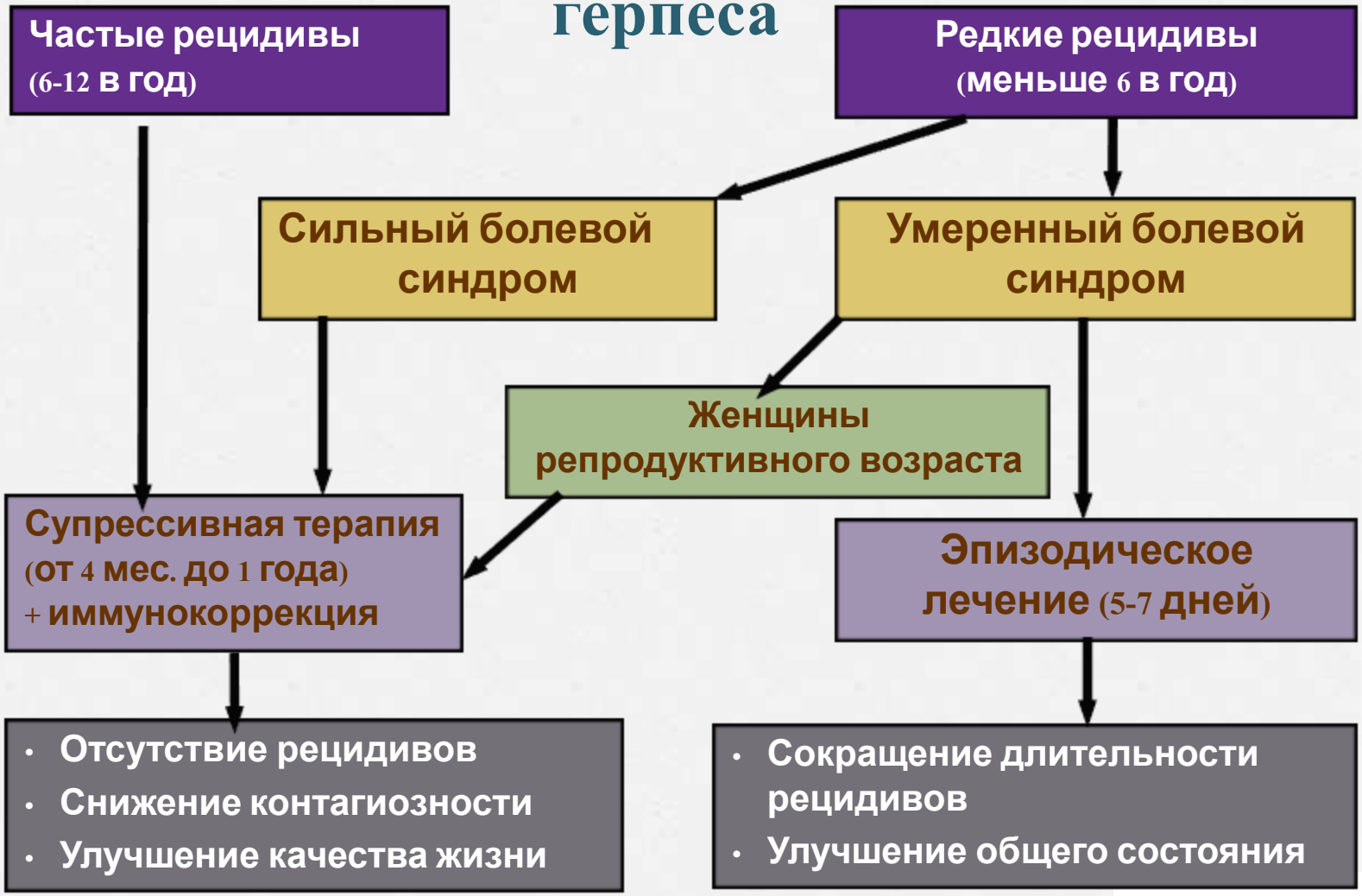
- **ИНГАРОН®** - рекомбинантный интерферон гамма человека (Россия);
- **Actimmune** – рекомбинантный интерферон гамма-1b (США);
- **IMUKIN** - рекомбинантный интерферон гамма (Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany).

Ингарон единственный в РФ препарат на основе интерферона гамма. Выпускается в двух лекарственных формах:

- **Интраназальной** – для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ
- **Инъекционной** - для лечения ХГС и В, ВИЧ-инфекции,ВИЧ+туберкулеза, герпетической инфекции, в комплексной терапии онкологических и хламидийных урогенитальных заболеваний

«Ингарон» – рекомбинантный интерферон гамма человека во флаконах по 100 000МЕ интраназальная и инъекционная формы и по 500 000МЕ –инъекционная форма.

Современный подход к лечению простого герпеса



Халдин А.А., 2001

Как при супрессивной, так и приэпизодической терапии с целью усиления противовирусного иммунитета и профилактики возможных осложнений рекомендуется включать в курс лечения препараты интерферонового ряда, в том числе и Ингарон в дозе 500 000 МЕ в/м на ночь через день № 10–15, а при необходимости — и дольше

Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека, 2012

Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В.,

Институт иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ИНГАРОН» В ТЕРАПИИ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

ОТКРЫТОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- **Сравнение эффективности и безопасности препарата Ингарон при его подкожном введении и препарата Ацикловир при его приеме внутрь у пациентов с генитальным герпесом**

РахматуллинаМ.Г.

Группы пациентов

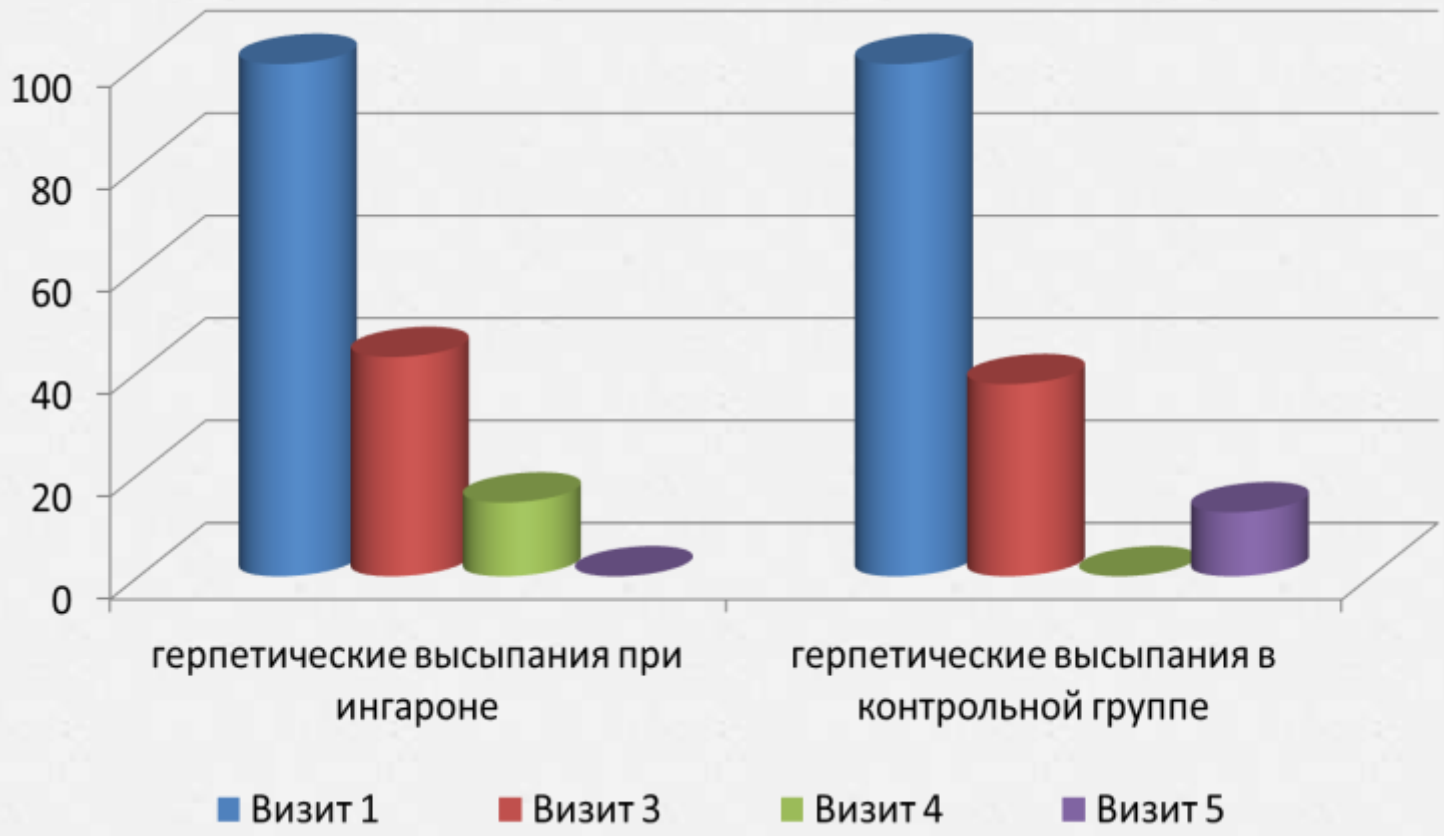
1 группа	Ацикловир + Ингарон 500 тыс МЕ подкожно через день №10
2 группа	Ацикловир 200 мг 4 раза в сутки 10 дней

ВИЗИТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

оценка и регистрация клинической картины заболевания и нежелательных явлений

Начало терапии	11 день	40 день	200 день
Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5

Динамика герпетических высыпаний у пациентов получавших и не получавших ингарон.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИФН-γ препарата Ингарон предусмотрено:

- ФЕДЕРАЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ОПОЯСЫВАЮЩИМ ГЕРПЕСОМ

  Москва – 2015
- ФЕДЕРАЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

  Москва - 2015
- ФЕДЕРАЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АНОГЕНИТАЛЬНЫМИ (ВЕНЕРИЧЕСКИМИ) БОРОДАВКАМИ

  Москва – 2015
- РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

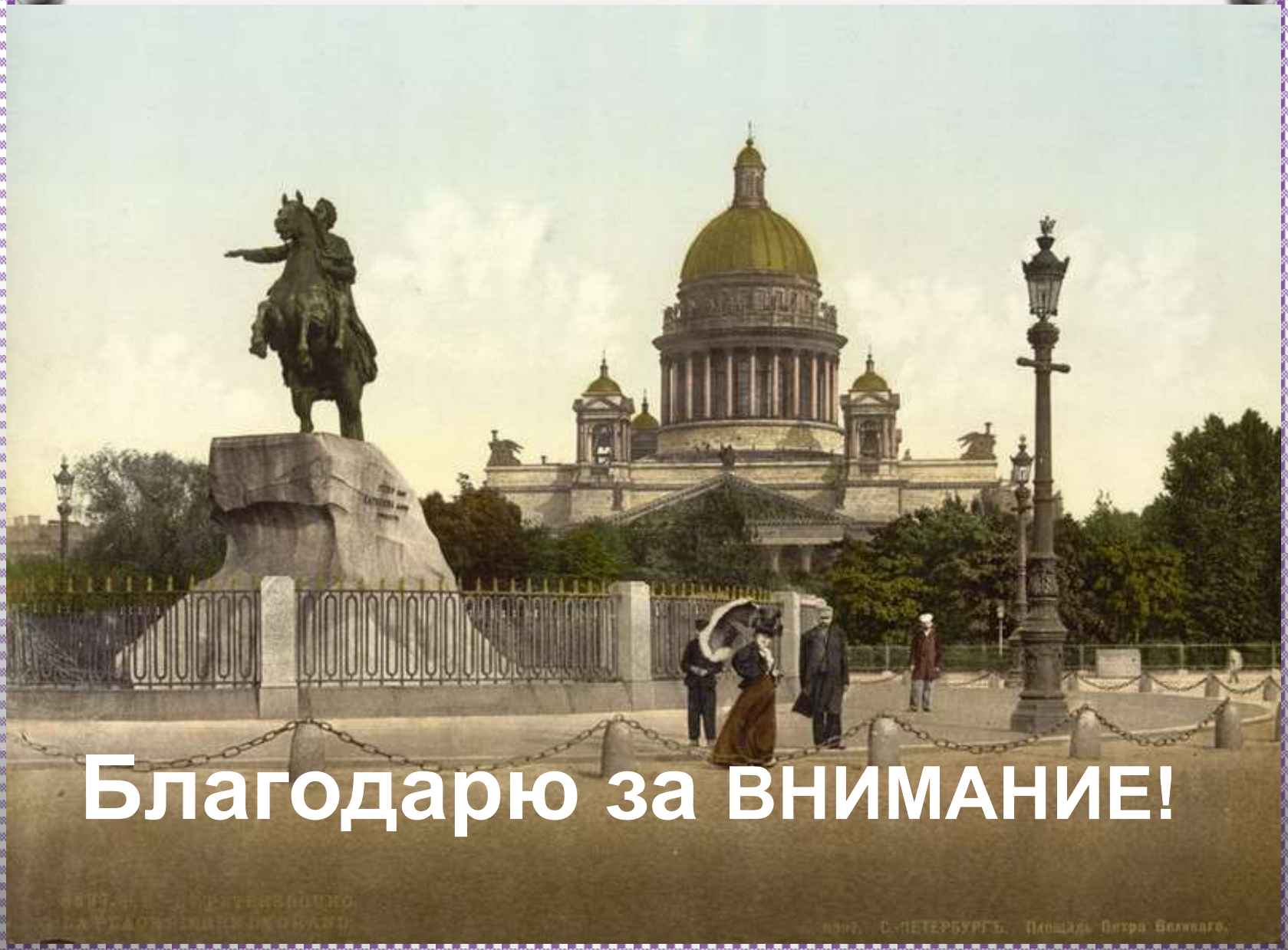
  Институт иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца - 2012

Терапия ГВИ должна быть комплексной , поэтапной с использованием противовирусной и иммунокорригирующей терапии

- 1-ый этап Противовирусная терапия в сочетании с иммунокоррекцией и **интерферонотерапией,**
- 2-ой этап Противорецидивное лечение герпетической вакциной в сочетании с иммунокоррекцией и **интерферонотерапией,** а также симптоматическое использование противовирусных препаратов
- 3-ий этап Применение адаптогенов, повторные курсы вакцинотерапии (ревакцинация), симптоматическое использование противовирусных препаратов.

З А К Л Ю Ч Е Н И Е

Интерферон-гамма (Ингарон) обладает выраженным терапевтическим эффектом и должен применяться в виде комплексной терапии при герпетической инфекции, Препарат не только хорошо переносится пациентами но и существенно повышает качество жизни больных, уменьшая количество рецидивов заболевания.



Благодарю за ВНИМАНИЕ!