

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

И. Хрипунова¹, кандидат медицинских наук,
А. Хрипунова¹, С. Мнацаканян², кандидат медицинских наук,
С. Стовбун³, В. Кучеров⁴

¹Ставропольская государственная медицинская академия,

²МУЗ «2-я городская клиническая больница», Ставрополь,

³Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва,

⁴ООО «Мединвест», Москва

E-mail: fktcz2007@yandex.ru

Оценивали эффективность препарата Панавир в комплексной терапии реактивных артритов на фоне длительной антибактериальной и супрессивной терапии. Дополнение базисной терапии Панавиром способствовало достижению более выраженного клинического эффекта и уменьшению выраженности синдрома интерферонодефицита.

Ключевые слова: реактивный артрит, антибактериальная терапия, цитостатическая терапия, снижение иммунитета, Панавир.

Согласно современным данным, реактивный артрит (РеА) представляет собой иммуновоспалительное заболевание суставов, возникающее одновременно с урогенитальным (чаще — *Chlamidia trachomatis*) или энтероколитическим инфекционным процессом (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) или вскоре после него и являющееся системным клиническим проявлением этой инфекции [1].

РеА занимает особое место среди терапевтических заболеваний в связи с широким распространением среди людей разных возрастных групп, в том числе наиболее трудоспособного возраста (20–40 лет) [1, 7, 8].

Доказано, что хламидии и иерсинии способны инициировать цитотоксический Т-клеточный ответ, в результате чего развиваются пролиферация и активация Т-лимфоцитов субпопуляции CD8, способствующих повреждению синовиальной оболочки с последующим развитием клинической картины артрита. Образующиеся в большом количестве иммунные комплексы фиксируются в тканях суставов, вызывая гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, что приводит к индукции и поддержанию иммуновоспалительного процесса. Важную роль в развитии заболевания играет генетическая предрасположенность, о чем свидетельствует тесная ассоциация РеА с антигеном HLA-B27 (при урогенитальной инфекции в 80–90% случаев, при энтероколитической — у 70% больных). Ранее предполагалось, что антиген HLA-B27, являясь своеобразным маркером снижения фагоцитарного потенциала макрофагов, может быть рецептором для микробов и принимать непосредственное участие в инициации

клеточных иммунных реакций, способствуя длительному внутрисуставному персистированию некоторых микроорганизмов в организме человека и приводя к неадекватности иммунного ответа [8].

В 2000 г. R.A. Colbert. и соавт. предложили новую теорию патогенеза РеА. Согласно ей, под воздействием липополисахаридов клеточной стенки причинных микроорганизмов в процессе антигенной обработки в моноцитах человека возможна неправильная «сборка» тяжелых цепей HLA-B27 в эндоплазматической сети указанных клеток. Это приводит к активации одного из двух стрессорных сигнальных путей: 1-й — развернутый белковый ответ с активацией генов-мишеней и киназ, участвующих в превращениях внутриклеточных белков, которые регулируют генную супрессию; 2-й — ответ перегруженной эндоплазматической сети активации нуклеарного фактора моноцитов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов ИЛ1 и ФНО α . Эти процессы приводят к «разрегуляции» генов, отвечающих за адекватную фагоцитарную активность макрофагов, и нарушению процессов элиминирования внутриклеточных бактерий [7].

Иногда у больных с хроническим течением РеА в пораженных суставах обнаруживаются также вирусы-антигены либо их специфические антитела. Вирусные компоненты, встраиваясь в клеточную мембрану, могут сами по себе или вследствие модификации собственных белков клетки служить источником антигенной стимуляции и индуцировать иммуновоспалительную реакцию в синовиальной оболочке [3–5, 11].

В диагностике и терапии больных РеА нередко возникают определенные трудности, хотя в последнее время тактика их лечения существенно изменилась. Так как в отличие от большинства других артритов РеА характеризуется связью с экзогенным инфекционным провоцирующим фактором, всегда обсуждается вопрос о необходимости применения антибактериальной терапии, которую назначают на длительный срок (не менее 28 дней), поскольку 10–15-дневные курсы часто оказываются неэффективными. При затяжном и хроническом течении РеА нередко проводится терапия цитостатическими препаратами. Применение иммунодепрессивной терапии позволяет не только снизить иммунное воспаление, но и затормозить прогрессирование деструкции в суставах, сохранить трудоспособность и качество жизни пациентов. Наряду с базисной противовоспалительной терапией сульфасалазином все шире при лечении РеА стали применять метотрексат, лефлюнамид и другие цитостатики. На фоне длительной антибактериальной и супрессивной терапии возможна активация коморбидной инфекции, в том числе вирусной [2, 12–15].

Одной из важных причин недостаточно эффективной терапии становятся нарушения иммунологической реактивности организма, что побуждает совершенствовать имеющиеся методы иммунокоррекции. При выборе иммунотропного лечения необходимо учитывать иммунологический статус пациента. К числу перспективных направлений лечения больных с затяжным и хроническим течением РеА относится применение некоторых противовирусных препаратов, способных стимулировать выработку интерферонов (ИФН). С этих позиций изучена роль в комплексной терапии РеА циклоферона [8].

Панавир относится к фармакологической группе противовирусных препаратов растительного происхо-

ждения; его активной субстанцией является растительный биологически активный полисахарид, состоящий из глюкозы (38,5%), галактозы (14,5%), рамнозы (9,0%), маннозы (2,5%), ксилозы (1,5%), уроновых кислот (3,5%). Препарат широко используется в комплексной терапии вирусных инфекций [9], оказывает модулирующее действие на синтез в организме ИФН и повышает жизнеспособность инфицированных клеток. Панавир применяют в комплексном лечении иммунокомпрометированных больных ревматоидным артритом (РА) с целью усиления анальгетического и противовоспалительного эффектов [3, 4, 6]. Однако пока нет данных о влиянии Панавира на течение РеА, особенно при длительной антибактериальной и иммуносупрессивной терапии.

Нами изучены эффективность и переносимость Панавира при комплексной терапии больных РеА с хроническим и затяжным течением процесса на фоне длительной антибактериальной и супрессивной терапии.

В исследование после клинико-иммунологического изучения, согласно алгоритму диагностики РеА (клинический анализ крови, острофазовые белки, белковые фракции, креатинин, HLA-B27, полимеразная цепная реакция на хламидии, микоплазму, уреоплазму, иерсинии, шигеллы, сальмонеллы), и иммунологического анализа было включено 40 больных с разными вариантами течения РеА. Пациентов обследовали до лечения, а затем через 1, 4 и 6 мес от начала наблюдения.

Критерии включения пациентов в исследование:

- достоверность диагноза РеА;
- возраст 18–70 лет;
- изменения в иммунном статусе по данным иммунограммы;
- письменное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- сомнительный диагноз РеА;
- возраст <18 лет и >70 лет;
- отсутствие письменного согласия больного на участие в исследовании;

Общая характеристика больных до начала наблюдения

Таблица 1

Показатель	1-я группа	2-я группа
Мужчины/женщины	15/5	16/44
Средний возраст, годы	32,9±8,7	33,5±9,4
Длительность болезни, мес	32,7±17,7	31,2±16,9

Клинико-лабораторные проявления заболевания в процессе наблюдения

Таблица 2

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	через 1 мес/4 мес после лечения	до лечения	через 1 мес/4 мес после лечения
Степень активности:				
I	2	9/18	3	6/15
II	16	10/2	15	12/5
III	2	1/0	2	2/0
ФНС I степени	3	10/18	3	7/14
ФНС II степени	15	9/2	15	11/6
ФНС III степени	2	1/0	2	2/0
Субфебрилитет	20	12/0	20	10/2
Лимфоаденопатия	20	11/0	20	14/2
Полинейропатия	6	4/0	5	4/1
Энтезиты	20	12/2	20	13/3
Анемия	15	11/2	16	11/2
HLA-B27 (+)	20	19/13	20	20/20
HLA-B27 (-)	–	1/7	–	–
Снижение массы тела	16	14/0	17	12/2
Боль в покое по ВАШ, см	3,4±0,7	2,1±1,1/1,1±0,5	3,2±0,7	2,8±1,3/2,4±0,7
Боль при движении по ВАШ, см	4,2±0,7	2,8±1,2/1,5±1,1	4,5±1,5	2,95±1,4/2,0±1,1
С-РП, мг/л	16,2±4,4	9,1±3,1/4,5±2,7	15,08±5,9	10,2±3,3/6,7±2,5
СОЭ, мм/ч	37,3±7,78	28,8±5,2/20,1±4,5	38,1±8,02	31,8±5,6/23,4±4,7
ЦИК, ед	180±36,2	140±24,5/76±13,2	190±42,3	150±36,2/100±22,8

Примечание. ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ФНС – функциональная недостаточность сустава; С-РП – С-реактивный протеин; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

- введение глюкокортикоидных гормонов внутрисуставно, внутримышечно или в режиме пульс-терапии за 6 мес до исследования.

Методом случайного распределения было сформировано 2 группы по 20 пациентов.

В 1-ю группу вошли больные с затяжным и хроническим течением РеА, которые на фоне базисной пероральной терапии (диклофенак в средней дозе 100–150 мг/сут, сульфасалазин – 2000 мг/с, метотрексат – 12,5–15 мг/нед) получили 2 курса Панавира внутривенно по 5,0 мл 0,004% раствора (5 инъекций на курс) с перерывом между курсами в 2 мес. 2-ю группу (сравнения) составили пациенты с РеА, получавшие только базисную терапию (диклофенак, сульфасалазин, метотрексат).

Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Клиническую эффективность терапии оценивали по влиянию на течение РеА, частоте рецидивов за период наблюдения, длительности развития ремиссий, положительной динамике показателей иммунограммы, безопасность Панавира – по частоте нежелательных явлений, а также по клинически значимым изменениям лабораторных результатов.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6.0. Применялись методы описательной статистики, U-критерий Манна–Уитни; при сравнении повторных изменений использовали критерий Вилкоксона. Взаимосвязь признаков оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

По основным показателям группы были сопоставимы. Большую часть больных составили лица мужского пола в возрасте от 20 до 49 лет с длительностью болезни от 1 года до 5 лет и умеренной активностью процесса (II степень), серопозитивные по HLA-B27 с внесуставными проявлениями болезни (табл. 1, 2).

Параллельно с клинико-лабораторными и серологическими исследованиями анализировали показатели интерферонового статуса, которые, по данным литературы [10], определяют динамику вирусно-бактериальных инфекций (репликация, рецидив и т.д.). У 30 (75%) больных диагностирован синдром интерферонодефицита: резкое снижение индуцированной продукции лейкоцитами ИФН α/β и ИФН γ на фоне умеренного повышения уровня сывороточного ИФН. Это позволило включить в комплексную терапию наряду с базисными препаратами

в качестве иммуномодулятора и противовирусного средства Панавир.

Обследование через 1 мес от начала лечения выявило позитивное влияние терапии на клинические проявления РеА в основном лишь в 1-й группе, что проявилось достоверным снижением выраженности боли ($p < 0,04$) и позитивной динамикой показателей активности заболевания. Второй курс Панавира способствовал дальнейшему улучшению состояния больных: уменьшению боли ($p < 0,05$), улучшению функциональной активности пораженных суставов, стойкому снижению активности воспалительного процесса.

После терапии Панавиром у 7 пациентов 1-й группы отмечено снижение экспрессии на лимфоцитах HLA-B27. Динамики показателей HLA-B27 во 2-й группе не отмечено.

Содержание гемоглобина, число тромбоцитов колебались в пределах нормальных величин. Это касается и уровня печеночных трансаминаз, что свидетельствует об отсутствии токсического действия Панавира на функцию печени и кроветворных органов. Результаты обследования через 6 мес свидетельствовали о стабильном терапевтическом эффекте после 2-го курса лечения Панавиром.

Терапия Панавиром позволила в 1-й группе в 2 раза и более улучшить показатели суставного статуса по сравнению с таковыми у больных, получавших только базисную терапию. У пациентов 1-й группы за 6 мес наблюдения статистически достоверно снизился уровень СОЭ ($p = 0,01$), С-реактивного протеина ($p = 0,04$).

Таким образом, в целом динамика клинической симптоматики на фоне комплексного лечения с включением Панавира проявилась значительным уменьшением выраженности суставного синдрома. В 1-й группе не отмечено вовлечения новых суставов в воспалительный процесс, тогда как во 2-й группе проявления суставного синдрома мало отличались от исходных данных.

Анализ показателей интерферонового статуса выявил, что у больных, получавших Панавир, уровень сывороточного ИФН снизился, а показатели ИФН α/β и ИФН γ повысились уже после 1-го курса лечения. Эта позитивная тенденция сохранялась и после 2-го курса терапии Панавиром (табл. 3).

Во 2-й группе (НПВС, сульфасалазин и метотрексат) значимых изменений этого показателя не отмечено.

Переносимость Панавира была хорошей, нежелательных побочных реакций не выявлено.

Динамика уровней провоспалительных цитокинов и ИФН в сыворотке крови у пациентов с РеА ($M \pm m$)

Таблица 3

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения
ИЛ8, пкг/мл	380,0 \pm 45,69	266,0 \pm 22,4	383,0 \pm 23,3	370,0 \pm 19,2
ФНО α , пкг/мл	229,2 \pm 43,40	119,3 \pm 25,0	232,0 \pm 33,2	223,0 \pm 13,2
ИФН α/β , МЕ/мл	85,0 \pm 22,30	190,0 \pm 11,4	88,0 \pm 19,4	90,0 \pm 18,2
ИФН γ , МЕ/мл	45,0 \pm 9,01	98,0 \pm 7,01	50,0 \pm 8,06	54,0 \pm 11,08
Сывороточный ИФН, МЕ/мл	26,7 \pm 3,20	14,8 \pm 4,4	24,9 \pm 3,4	20,4 \pm 2,4

К концу исследования под наблюдением оставалось 40 пациентов, у 32 из которых была достигнута медикаментозная клиническая ремиссия: у 20 (100%) в 1-й группе и у 12 (60%) – во 2-й.

Патогенез РеА, как уже говорилось, тесно связан со способностью урогенитальной и энтероколитической инфекции инициировать цитотоксический Т-клеточный ответ, в результате чего развиваются пролиферация и активация Т-лимфоцитов субпопуляции CD8, способствующих повреждению синовиальной оболочки с последующим развитием клинической картины артрита [7]. Применение длительной антибактериальной и иммунодепрессивной терапии при затяжном и хроническом течении РеА, снижая иммунное воспаление, может вызвать иммунодефицитное состояние с активацией коморбидной инфекции. При хроническом синовите возможна также продолжительная местная антигенная стимуляция вследствие персистенции вирусных агентов непосредственно в клетках синовиальной оболочки либо систематического реинфицирования суставных тканей при наличии в организме устойчивого экстраартикулярного депо вирусной инфекции [2, 6].

Предполагают, что способностью к длительному внутриклеточному персистенции обладают прежде всего вирусы дефектные и малоиммуногенные – так называемые латентные. Они инфицируют другие клетки не столько вследствие собственной репродукции, сколько в результате деления содержащих их клеток. Это связано с тем, что генетический материал вирусов, инкорпорируясь в хромосомы клеток, а в ряде случаев, возможно, оставаясь неинтегрированным с клеточной ДНК, в течение продолжительного времени не только сохраняется, но и передается дочерним клеткам. В нормальных условиях латентные вирусы не стимулируют местный и общий иммунный ответ, однако при ослаблении защитных реакций организма в зараженных клетках происходит их реактивация, начинается репродукция и проявляются патогенные свойства. Существенное значение, по-видимому, имеет также наличие генетически обусловленных нарушений субклеточных механизмов контроля репликации вирусов в инфицированных клетках, что приводит не к продукции ими зрелых вирионов, а главным образом к синтезу избыточного количества отдельных их компонентов. О способности виростатиков, включенных в комплексную терапию РА, значительно снижать активность процесса уже сообщалось [3, 4].

Наши данные свидетельствуют о том, что включение противовирусного препарата Панавир в комплексную терапию РеА способствует потенцированию противовоспалительного действия базисных средств и позволяет снизить активность воспалительного процесса.

Вышеизложенное позволяет заключить, что:

- терапия РеА базисными препаратами (сульфасалазин, метотрексат) за 6 мес наблюдения способствовала позитивной клинической симптоматике у 75% больных, а при сочетании базисной терапии с Панавиром – у 100% больных;
- позитивная динамика показателей сывороточного ИФН в группе пациентов, получавших Панавир, совпадала не только с уменьшением проявлений

суставного синдрома, но и с лабораторными показателями активности процесса;

- полученные нами данные позволяют применять в комплексной терапии больных РеА на фоне длительного антибактериального и иммуносупрессивного лечения Панавир с целью иммунокоррекции и стабилизации течения заболевания.

Литература

1. Агабабова Э.Р. Реактивные артриты и синдром Рейтера // Ревматические болезни: руководство для врачей / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – С. 324–331.
2. Балабанова Р.М., Сальникова Т.С., Сорочкая В.Н. Первый опыт применения противовирусного препарата цимевена в комплексной терапии ревматоидного артрита // Науч.-практ. ревматол. – 2001; 5: 87–91.
3. Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Противовирусная терапия при ревматических заболеваниях // Фарматека. – 2007; 6: 90–94.
4. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Лопатина Н.Е. и др. Сравнительная эффективность препаратов панавир и ацикловир в комплексной терапии ревматоидного артрита, осложненного герпетической инфекцией // Совр. ревматол. – 2009; 2: 42–48.
5. Зигаши О.Р. Механизмы антимикробной резистентности репродуктивных органов мужчин. – Челябинск: ЧелГМА, 2001. – С. 187.
6. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. – СПб., 2006. – С. 12–150.
7. Лиля А.М., Мазуров В.И., Гапонова Т.В. Ревматические артриты: учеб. пособие. – СПбМАПО, 2008. – 35 с.
8. Лиля А.М., Новик А.А. Роль иммунологических нарушений в патогенезе ревматических болезней // Иммунодефицитное состояние / под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Фолиант, 2000. – С. 189–235.
9. Сергиенко В.И. Противовирусные свойства препарата Панавир. – М., 2005. – С. 5–111.
10. Чувилов Г.Н., Маркова Т.П. Актуальные вопросы противовирусной терапии // РМЖ. – 2002; 10 (3): 115–118.
11. Шабалин А.Р., Конопля Е.А., Конопля А.И. Влияние комплексной терапии на показатели иммунного статуса и клинику урогенитального герпеса // Вест. дерматол. и венерол. – 2004; 2: 48–50.
12. Balandraud N., Guis S., Meynard J. et al. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patients with.
13. Curtis J., Patkar N., Xie A. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists // Arthritis Rheum. – 2007; 56 (4): 1125–1133.
14. Kelaïdi C., Tulliez M., Lecoq-Lafon C. et al. Long-term remission of an EBV-positive B cell lymphoproliferative disorder associated with rheumatoid arthritis under methotrexate with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) monotherapy // Leukemia. – 2002; 16 (10): 2173–2174.
15. Torre-Cisneros J., Del Castillo M., CastóJ. et al. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis // Rheumatol. – 2005; 44 (9): 1132–1135.

EXPERIENCE IN USING ANTIVIRAL AGENTS IN THE COMPLEX THERAPY OF REACTIVE ARTHRITIS

I. Khripunova¹, Candidate of Medical Sciences; A. Khripunova¹; S. Mnatsakanyan², Candidate of Medical Sciences; S. Stovbun³, V. Kucherov⁴
¹Stavropol State Medical Academy; ²Second Clinical Hospital, ³N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow; ⁴ООО "Medinvest", Moscow

The efficacy of Panavir used in the complex therapy of reactive arthritis was evaluated during long-term antibacterial and suppressive therapy. Supplementation of basic therapy with Panavir promotes achievement of a more significant clinical effect and a reduction in the degree of interferon deficiency syndrome.

Key words: reactive arthritis, antibacterial therapy, cytostatic therapy, diminished immunity, Panavir.