



УДК 616.72-002.77+616.523+616.012.1:615.281

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАНАВИРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А.Н. СУДАКОВА
В.А. АХМЕДОВ
А.В. ГУБАНОВА
Н.А. НИКОЛАЕВ

*Омская
государственная
медицинская академия*

e-mail: v_akhmedov@mail.ru

Проводилось обследование больных с ревматоидным артритом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией, которые были разделены на 2 группы: первая – 23 больных, получавших комбинацию базисного противовоспалительного средства и панавира, и вторая – 18 человек, получавших только базисную терапию. Обследование больных осуществляли до лечения, через 4 месяца и через 12 месяцев после отмены противовирусного препарата. После 4 месяцев лечения, выявлена значительная эффективность комбинации базисной терапии и панавира на течение клинических симптомов, лабораторных показателей в виде статистически значимого снижения уровня СОЭ, СРБ, а также значительного снижения титров антивирусных антител IgG к ВПГ в группе больных, принимающих Панавир. Лечение герпетической инфекции при ревматоидном артрите панавиром способствовало весоному снижению количества рецидивов инфекции в год.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, герпесвирусная инфекция, панавир.

«Золотым стандартом» базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита (РА) является метотрексат – антагонист фолиевой кислоты группы цитостатических антиметаболитов [1]. Метотрексат и другие средства базисной терапии (антитела к рецепторам иммунокомпетентных клеток, антицитокиновые моноклональные антитела и пр.), при всех имеющихся преимуществах, могут, однако, способствовать увеличению риска обострения хронических инфекций, включая вирусные [2]. При этом иммунодефицитные состояния, возникающие при РА, предрасполагают к активации герпесвирусной инфекции, что способствует более тяжелому течению, развитию осложнений и ухудшает качество жизни больных [3].

Терапия герпесвирусной инфекции при РА должна быть комплексной, направленной на подавление репродукции вируса, синтеза нуклеиновых кислот и стадии выхода вирионов. Одним из препаратов с таким комбинированным действием в отношении Herpesviridae, является Панавир [4]. Панавир – противовирусный препарат, очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum*, основным действующим веществом которого является гексозный гликозид, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы и уроновых кислот [5]. Препарат имеет цитопротективное действие, ингибирует синтез вирусных белков, способствует торможению репликации вирусов в инфицированных клетках, снижает инфекционную активность вирусов; повышает жизнеспособность инфицированных клеток; индуцирует синтез интерферона в организме.

Вместе с тем оценка эффективности противовирусных препаратов при ревматоидном артрите имеет в литературе недостаточное освещение.

Цель исследования. Оценить эффективность включения в терапию больных ревматоидным артритом, ассоциированным с персистирующей герпетической инфекцией, противовирусного препарата «Панавир».

Материалы и методы. В исследование был включён 41 больной с установленным диагнозом РА, у которых в анамнезе наблюдались частые обострения герпетической инфекции. Все больные были обследованы на наличие специфических антивирусных антител семейства Herpesviridae.

Обследованные пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я группа – пациенты, получающие противовирусную терапию панавиром наряду с базисной метотрексатом по 7,5 мг в неделю; 2-я группа – пациенты, получающие только базисную терапию метотрексатом по 7,5 мг в неделю. Пациенты 1 – ой группы получили 2 курса терапии панавиром (0,004% раствор, 5 внутривенных инъекций по 5,0 мл с повторным введением препарата через 2 месяца).

Как видно из данных, представленных в таблице 1 большую часть пациентов составляли женщины 23-63 лет с длительностью болезни от 1 года до 8 лет, с умеренной активностью (II стадия) РА (табл. 1).



Таблица 1

Общая характеристика больных ревматоидным артритом в сочетании с герпесвирусной инфекцией

Показатель	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=18)
пол		
м	4	4
ж	19	14
Возраст	39,34±10,7	39,2±8,01
Длительность	4,2±1,7	3,7±1,5
Стадия РА		
I	5	4
II	15	13
III	3	1
IV	—	—
Степень функциональной недостаточности:		
1-я	18	14
2-я	5	4
3-я	—	—

Обследование пациентов осуществлялось до лечения, через 4 месяца после курса лечения панавиром и через 12 месяцев после отмены противовирусного препарата.

Клиническую эффективность базисной терапии в сочетании с Панавиром оценивали по влиянию на течение РА (длительность утренней скованности, число воспаленных и болезненных суставов, активность по DAS), частоте рецидивов вирусной инфекции в течение года наблюдения, динамике уровня антивирусных антител к Herpesviridae.

Результаты исследований обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m), среднего квадратического отклонения (δ). Для определения достоверности различий вычислялся доверительный коэффициент Стьюдента (t), точный критерий Фишера, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Манна-Уитни и величина вероятности (P). Различие считалось достоверным при P < 0,05. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Статистическую обработку результатов проводили на компьютере с использованием программ Statistica 6.1.

Результаты исследования. Обследование пациентов через 4 мес. после лечения в 1 и 2 группах показало положительные результаты на клинические проявления ревматоидного артрита – достоверное снижение боли в покое (p<0,05), при движении (p<0,05), длительности утренней скованности (p<0,005), числа воспаленных суставов (p<0,05) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика клинико-лабораторных показателей через 4 мес. лечения и 12 мес. наблюдения (M±m)

Показатель	1-я группа (n=23)			2-я группа (n=18)		
	до лечения	ч/з 4 мес лечения	12 мес наблюдения	до лечения	ч/з 4 мес лечения	12 мес наблюдения
Боль в покое по ВАШ	4,65 ± 0,8	2,19 ± 0,8*	2,57 ± 0,8	4,86 ± 0,8	3,46 ± 0,7*	3,32 ± 0,6
Боль при движении по ВАШ	5,26 ± 0,8	2,57 ± 0,7*	2,85 ± 0,7	5,29 ± 0,8	3,46 ± 0,6*	3,29 ± 0,7
Утренняя скованность	82,6 ± 18,4	40 ± 8,9**	48,91 ± 11,3	78,61 ± 14,2	52,78 ± 10,2**	51,39 ± 9,7
Число болезненных суставов	12,1 ± 3,1	6,3 ± 2,6	7,8 ± 3,1	10,8 ± 2,1	6,8 ± 1,9	7,4 ± 2,6
Число воспаленных суставов	8,3 ± 3,3	4,1 ± 2,1*	5,1 ± 2,9	8,8 ± 2,6*	5,5 ± 1,7	5,6 ± 2,1
DAS 28	5,8 ± 0,4	4,49 ± 0,4	4,87 ± 0,5	5,69 ± 0,3	4,91 ± 0,4	4,97 ± 0,5
СОЭ	35,52 ± 3,8	20,65 ± 0,6**	24,1 ± 3,6	36 ± 0,3***	26,4 ± 3,2	26,8 ± 3,3
СРБ	1,74 ± 0,4	0,69 ± 0,2***	0,87 ± 0,2	1,74 ± 0,4***	1,15 ± 0,3	1,16 ± 0,3
Количество обострений в год	4,3 ± 0,9	0,8 ± 0,7		4,1 ± 0,9	4,1 ± 1,1	

Примечание * – достоверно p<0,05, ** – p<0,005, *** – p<0,001 в сравнении с показателем до лечения.



По индексу DAS 28 получен удовлетворительный эффект. Однако в группе пациентов, получавших базисную терапию в сочетании с панавиром, отмечен более позитивный результат по снижению боли в покое: до лечения показатель составил $4,65 \pm 0,8$, а через 4 мес. терапии – $2,19 \pm 0,8$; боли при движении: до лечения – $5,26 \pm 0,8$, через 4 мес. – $2,57 \pm 0,7$; утренней скованности: до лечения – $82,6 \pm 18,4$, через 4 мес. – $40 \pm 8,9$; числу воспаленных суставов: до лечения – $8,3 \pm 3,3$, через 4 мес. – $4,1 \pm 2,1$.

Однако к 12 месяцам наблюдения после отмены панавира отмечалось некоторое ухудшение указанной симптоматики.

При сравнении лабораторных показателей пациентов 1 и 2 группы до начала исследования и через 4 мес. лечения статистически значимо снизился уровень СОЭ ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,001$). В группе пациентов, получавших панавир в сочетании с базисной терапией, отмечено снижение показателя СОЭ до и через 4 мес. лечения на 42 %, а СРБ – на 60,3 %, а во 2 группе СОЭ снизилось на 27%, СРБ – на 34%. На фоне терапии панавиром выявлено значительное снижение титров антивирусных антител IgG к ВПГ у 87% больных, а в группе принимающих только базисную терапию динамики к снижению антивирусных антител IgG к ВПГ не выявлено. Лечение герпетической инфекции при ревматоидном артрите Панавиром способствовало весомому снижению количества рецидивов в год – 2 раз год наблюдались рецидивы у 18% исследованных, в 41% случаев – 1 раз в год, и в 41% – отсутствовали обострения герпетической инфекции на протяжении года. В контрольной группе количество рецидивов герпетической инфекции в год до и после лечения оставалось прежним.

Обсуждение. Инфицирование организма человека Herpesviridae и связанные с ним клинические проявления напрямую определяются иммунным статусом организма [6]. Вместе с тем прижизненная персистенция вируса в организме человека может запускать изменения как гуморального, так и клеточного иммунитета с формированием иммунодефицита [7].

В свою очередь механизмы формирования ревматоидного артрита сопряжены с нарушением функции клеточного и гуморального иммунитета, а также фагоцитоза [8, 9, 10].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение противовирусного препарата панавир в комплексную терапию ревматоидного артрита, ассоциированного с рецидивирующей герпетической инфекцией, способствует потенцированию противовоспалительного действия базисных противовоспалительных средств, значительно снижая активность ревматоидного артрита, несмотря на то, что препарат обладает иммуномодулирующей активностью и действует в противовес иммуносупрессивному эффекту базисной терапии, назначаемой при ревматоидном артрите.

Снижение титров антивирусных антител к Herpesviridae было сопряжено у пациентов с ревматоидным артритом не только с улучшением суставного синдрома, но и со снижением лабораторной активности. Отдаленным эффектом лечения являлось то, что терапия ревматоидного артрита, ассоциированного с герпетической инфекцией метотрексатом в сочетании с панавиром способствовало снижению рецидивов инфекции до 1 раза в год.

Результаты исследования позволяют обсуждать возможность назначения курсовой противовирусной терапии панавиром больным ревматоидным артритом с герпесвирусной инфекцией.

Выводы.

1. Дополнение панавиром базисной терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом в сочетании с герпетической инфекцией значимо способствует снижению активности воспалительного процесса, при этом указанный эффект наиболее ярко проявляется на протяжении последующих 4 месяцев.

2. Применение панавира у больных ревматоидным артритом в сочетании с герпетической инфекцией сопровождается значимым уменьшением вирусной нагрузки (снижение титров антивирусных антител IgG к ВПГ у 87% больных).

Литература

1. Kay J. Methotrexate: the gold standard without standardization / J. Kay, R. Westhoven // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – № 68. – P. 1081–1082.
2. Pieringer Y. The place of methotrexate perioperatively in elective orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis / Y. Pieringer, U. Stuby, G. Biesenbach // Clin. Rheumatol. – 2008. – № 27. – P. 1217–1220.
3. Doran M.F. Predictors of infection in rheumatoid arthritis / M.F. Doran, C.S. Crowson, G.R. Pond et al. // Arthr. Rheum. – 2002. – № 46. – P. 2294–2300.
4. Сергиенко В.И.. Панавир: опыт применения в лечебной практике / В.И. Сергиенко // М.: изд. – во МЗРФ, 2007. – 48 с.



5. О.Н.Егорова. Сравнительная эффективность препаратов панавир и ацикловир в комплексной терапии ревматоидного артрита, осложнённого герпетической инфекцией / О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова, Н.Е. Лопатина и др. / Современная ревматология -2009. – № 2. – С. 42 – 47.

6. Yang H. Aberrations in the primary T-cell receptor repertoire as a predisposition for synovial inflammation in rheumatoid arthritis / H. Yang, H. Rittner, C.M. Weyand et al. // J. Investig. Med – 1999. – № 47. – P. 236–245.

7. Browning, J.L. B cell move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment / J.L. Browning // Nature. Rev. – 2006. – № 5. – P. 564–576.

8. Doran M.F. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study / M.F. Doran, C.S. Crowson, G.R. Pong et al. // Arthr. Rheum. – 2002. -№ 46. – P. 2287–2293.

9. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит – как общемедицинская проблема / Е.Л. Насонов // Рос. Мед. вестн. – 2004. – Т. 1. – С. 67.

10. Gonzalez A. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population / A. Gonzalez, H. Maradit Kremers, C.S. Crowson et al. // Arthr. Rheum. – 2007. – № 56. – P. 3583–3587.

CLINICAL AND IMMUNOLOGIC EFFECTS OF PANA VIR IN TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMBINATION WITH HERPESVIRUSES INFECTION

**A.N. SUDAKOVA
V.A. ACHMEDOV
A.V. GUBANOVA
N.A. NIKOLAYEV**

*The Omsk State Medical
Academy*

e-mail: v_akhmedov@mail.ru

The patients with rheumatoid arthritis in combination with herpesviruses infection were investigated and divided into two groups. The first group – 23 patients were treated with combination of basis Methotrexate therapy and addition of Panavir and the second group – 18 patients were treated only with basis Methotrexate therapy. The control investigation was made before treatment, after 4 months of therapy and after 12 months after the end of antiviral treatment. After 4 months of treatment there was the significant effect of use the combination of basis Methotrexate therapy and addition of Panavir on clinical and laboratory parameters with decrease of antiviral IgG to herpesviruses infection in the group, received additional treatment with Panavir. The addition of Panavir to basis treatment in patients with rheumatoid arthritis leads to significant decrease of rheumatoid arthritis relapses and herpesviruses infection activation during one year period after the end of treatment with Panavir.

Keywords: rheumatoid arthritis, herpesviruses infection, Panavir