

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии
и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи**

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Сборник научных публикаций

Москва
2016

УДК 616.98:578(063)

ББК 55.14

A43

Под редакцией

доктора медицинских наук, профессора,
руководителя лаборатории сравнительной вирусологии
Института вирусологии им. Д.И. Ивановского
ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
И.Ф. Баринского;
председателя совета директоров ЗАО «ФИРМА «ВИТАФАРМА»»
Ю.И. Мордвинцева

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных
и венерических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН
А.Л. Тищенко;
кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник
лаборатории сравнительной вирусологии
Института вирусологии им. Д.И. Ивановского
ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
Л.М. Алимбарова

A43 **Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций :**
сборник научных публикаций / под ред. И. Ф. Баринского,
Ю. И. Мордвинцева. – Москва : РУДН, 2016. – 129 с.

Герпесвирусные инфекции являются одной из наиболее распространенных инфекций человека, имеющих особое социальное значение. В сборнике представлены сведения о последних достижениях в лечении и профилактике рецидивов этих заболеваний. Особое значение имеет применение вакцины «Витагерпавак», впервые разработанной в нашей стране и выпускаемой в течение многих лет компанией ЗАО «ФИРМА «ВИТАФАРМА»». Схема применения противогерпетической вакцины «Витагерпавак», разработанная отечественными учеными, одобрена решением Роспотребнадзора в 2010 г. (МР 3.3.1.0002-10).

*Сборник подготовлен при поддержке
ЗАО «ФИРМА «ВИТАФАРМА»»*

125124, Москва, ул. 1-я Ямского поля, д. 17, корп. 12, тел. 8(499) 257-10-90

ISBN 978-5-209-07266-9

© Коллектив авторов, 2016

© Российский университет дружбы народов, 2016

ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди вирусных заболеваний человека герпесвирусные инфекции занимают одно из ведущих мест, что объясняется их ubicвитарным распространением, многообразием клинических проявлений и путей передачи инфекций. Из многочисленного семейства герпесвирусов, объединяющих более 100 идентичных по морфологии вирусов, лишь 8 вирусов инфицируют человека: вирусы простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го антигенных типов, цитомегаловирус (ЦМВ) человека, вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (герпес-зостер), вирус Эпштейна-Барр, ассоциированный с инфекционным мононуклеозом, назофарингиальной карциномой и с лимфомой Беркитта, вирус герпеса обезьян В, вызывающий при инфицировании людей, как правило, смертельный энцефаломиелит и, наконец, открытые недавно вирусы герпеса типа 6 (заболевания новорожденных, сопровождаемые розовой сыпью), типа 7 (синдром хронической усталости), типа 8, выделенный из биоптата больного с синдромом Калоши. Эти вирусы имеют все возрастающее значение в патологии населения России, особенно ВПГ 1-го и 2-го типов и ЦМВ. По данным ВОЗ инфекции, обусловленные ВПГ-1 и ВПГ-2, занимают» второе место после гриппа в ряду причин смерти людей. Велико значение распространенных хронических форм заболевания, характерных для герпесвирусных инфекций.

В связи с этим проведение конференции «Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций» в ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи несомненно является актуальным. В предлагаемом сборнике суммированы сведения, представленные специалистами вирусологами, молекулярными биологами и ведущими клиницистами по диагностике, клинике, профилактике ре-

цидивов заболевания у людей, обусловленных герпесвирусами.

Представлены сведения о рациональной терапии герпесвирусных инфекций (Л.М. Алимбарова), о терапевтической тактике при герпесвирусных инфекциях у беременных (Л.Б. Кистенева), о новых подходах к диагностике герпесвирусных инфекций у женщин с заболеваниями шейки матки (Н.Д. Львов, Е.М. Панюкова), о диагностике герпесвирусной инфекции 8 типа при саркоме Капоши (Н.Д. Львов с соавт.).

Особое место в сборнике занимают сведения об инактивированной вакцине «Витагерпавак» как средстве специфической профилактики инфекций, обусловленных ВПГ-1 и ВПГ-2 (И.Ф. Баринский с соавт.). Представлены данные о разработке свечевой формы этой вакцины и влиянии такой терапии на иммунный статус больных генитальным герпесом (Ф.Р. Махмудов, И.Ф. Баринский).

Многолетний опыт использования герпесвирусной вакцины и других иммунологически активных препаратов при офтальмогерпесе суммированы А.А. Каспаровым с соавт.

Лечение рецидивов хронических форм герпетической инфекции вакцины в комбинации с иммуномодуляторами представлены Т.Б. Семенов и А.Л. Тищенко. Сведения о Гиафероне (суппозитории) – комплексном противовирусном и иммуномодулирующем препарате, применяемом при лечении острых проявлений герпетической инфекции представлены И.Ф. Баринским. В препарате удачно сочетаются генноинженерный интерферон и гиалуроновая кислота.

А.А. Лазаренко с соавторами представила сведения о разработке технологии получения свечевой формы препарата иммуноглобулинов человека с высокими титрами антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов для лечения хронических форм герпетической болезни.

М.И. Ковалев описал методы использования иммунологических препаратов (вакцина, гиаферон и др.) при лечении синдрома хронической усталости.

Полагаю, что материалы издаваемого сборника будут полезны для вирусологов, молекулярных биологов, офтальмологов, гинекологов, дерматовенерологов и инфекционистов.



Зам. директора ФНИЦЭМ
им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ,
доктор биологических наук,
профессор А.В. Пронин

**ИНАКТИВИРОВАННАЯ СПЕЦИФИЧЕСКАЯ
ВАКЦИНА ПРОТИВ ВИРУСОВ
ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 1 И 2 ТИПОВ –
«ВИТАГЕРПАВАК» СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ
РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

*И.Ф. Баринский, А.А. Лазаренко, Л.М. Алимбарова,
О.В. Сергеев, Ф.Р. Махмудов, Э.Ю. Мордвинцева*

*ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России
(Москва)*

Хроническая герпетическая инфекция является широко распространенным в мире заболеванием. 90% населения планеты являю носителями вируса герпеса простого (ВПГ).

Хроническая герпетическая инфекция – это иммунодефицитное заболевание с пожизненной персистенцией вируса в клетках ганглиев, характеризуется периодическими обострениями с появлением клинических признаков, локализующихся на постоянных для каждого больного «Locus minoris» (глаза, кожа, слизистая гениталий и т.д.).

Согласно данным ВОЗ, смертность от диссеминированных форм болезни, вызванной ВПГ, составляет 15,8% и занимает второе место среди вирусных инфекций после показателя смертности от гриппа.

В США, где, в отличие от России, осуществляется официальная регистрация всех клинических форм герпетической инфекции, зарегистрировано свыше 20 млн. больных только генитальным герпесом. В России с 1994 г. ведется учет заболеваемости генитальным герпесом. В 1998 г. выявлено 14,1 случаев генитального герпеса на 100 000 жителей.

В России число госпитализированных больных с диагнозом герпетическая инфекция ежегодно превышает 2,5 млн человек. К офтальмологам ежегодно обращается свыше 500 тыс. больных с различными формами офтальмогерпеса; вирус простого герпеса (ВПГ) обуславливает 60% от общего числа поражений роговицы.

По наблюдениям профессора А.А. Каспарова (НИИ глазных болезней МЗ РФ) за 500 больными с офтальмогерпесом в течение 10 лет, ежегодные рецидивы заболевания наблюдались у каждого второго пациента, 2–3 рецидива и более в год выявлялись у каждого пятого пациента. Больные хроническими герпетическими поражениями кожных покровов, а так же больные генитальным герпесом составляют 1% от всего населения России.

Герпесвирусная этиология прослеживается у 10% всех энцефалитов и 20% менингоэнцефалитов на территории нашей страны. Летальность при менингоэнцефалитах герпетической этиологии составляет до 80%.

Данные наших многолетних наблюдений, а также данные литературы позволили сделать вывод о том, что средства, применяемые для лечения острых проявлений заболевания, включая длительное многомесячное применение противовирусных химиопрепаратов, не способны предотвратить возникновение рецидива после провоцирующих факторов (охлаждение, инсоляция, сопутствующие острые заболевания другой этиологии и т.д.), снижающих активность реакций иммунитета на фоне пожизненной персистенции вируса герпеса и обусловленного этим иммунодефицитного состояния. Противовирусные химиопрепараты, как правило, подавляют активность вируса на слизистых и коже и не влияют на вирусы, находящиеся в ганглиях, тем самым вызывая у штаммов ВПГ «привыкание» к повторному применению лекарства (резистентные формы).

Герпетическая инфекция при всей ее тяжести и, чаще других, неблагоприятном прогнозе является одним из не-

многих вирусных заболеваний, при которых успешно применяются вакцины, направленные на активацию и модуляцию реакций иммунитета (клеточных факторов), так как специфическая иммунотерапия позволяет провести коррекцию нарушенных, при персистентных ВПГ-инфекциях, звеньев иммунной системы. В этом отношении специфические инактивированные вакцины являются наиболее адекватным инструментом такого типа иммунокоррекции.

В России в 60-е гг. прошлого столетия была создана первая в мире вакцина против ВПГ 1 и 2 типов, обладающая выраженным терапевтическим эффектом.

Результаты наших многолетних исследований свидетельствуют о перспективности использования убитых формалином вирусных вакцин для терапевтического применения, в том числе при рецидивирующей хронической герпетической инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов, с различной локализацией клинических проявлений заболевания. Интерферон в сыворотке крови больных не продуцировался ни во время рецидивов заболевания, ни в межрецидивный период. Исследование же способности лейкоцитов больных к выработке интерферона в опытах *in vitro* («интерфероновая реакция лейкоцитов» – ИРЛ) показало, что она почти в 4 раза ниже, чем у здоровых того же возраста ($p < 0,001$).

Вирусемия является транзиторным, но весьма важным этапом в патогенезе герпетической инфекции. При этом герпесвирусы обнаруживаются вирусологически и методом ПЦР как в лейкоцитах, так и в плазме крови больных, особенно при герпетических энцефалитах. В НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН были обследованы 50 больных рецидивирующим генитальным герпесом и офтальмогерпесом, вирус обнаруживали методом ПЦР в крови 9 больных (18%), из них у 8 больных – в лейкоцитах крови и у 1 – в плазме. При этом данные подтверждены в опытах выделения вируса. По данным, полученным методом флюоресци-

рующих антител (МФА), вирусемия выявлялась более чем у половины обследованных (28 из 50 случаев). Как непосредственно после вакцинации, так и в отдаленные сроки (6 мес. после вакцинации) вирусемии у обследованных больных методом ПЦР не обнаруживали, а методом МФА выявляли в лейкоцитах крови в 6 из 50 случаев.

Таким образом, в патогенезе герпетических инфекций большую роль играет активное участие иммунной системы, повреждения которой ВПГ приводят к развитию иммунодефицитного состояния.

Вакцина для терапии хронической герпетической инфекции и профилактики рецидивов заболевания была разработана в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН в 60-е гг. прошлого столетия и использовалась в лечебной практике в СССР с 1985 г. Вакцина – препарат, содержащий антигены ВПГ 1 и 2 типа, при применении по специально разработанной схеме вызывает эффект иммунокоррекции и тем самым восстанавливает защитные силы организма.

Производство препарата в России осуществляется с 1994 г. НИИ вакцин и сывороток (НИИ ВС), г. Санкт-Петербург.

В 2003 г. на «Фирме «Витафарма» (г. Москва) осуществлено освоение производства вакцины против вирусов простого герпеса 1 и 2 типов – «Витагерпавак».

Впервые разработана технология производства вакцины против ВПГ 1 и 2 типов на стандартизованной в мировой практике линии клеток Vero B, рекомендованной ВОЗ в качестве субстрата для получения вирусных вакцин. Технология производства вакцины в клетках Vero B не просто позволяет сохранить антигенные свойства вакцины, но и позволила создать стандартный, более иммуногенный препарат.

Вакцина представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутрикожного введения. Содержит специфические антигены вирусов простого герпеса 1 и 2 типов,

полученные путем репродукции в культуре перевиваемых клеток Vero B, инактивированные формалином и лиофилизированные в сахарозо-желатозной среде.

В процессе доклинических исследований новой вакцины «Витагерпавак» препарат был изучен по следующим показаниям: стерильность, а также токсичность, пирогенность, специфическая безопасность, иммуногенность в стандартных опытах на лабораторных животных (мышах, крысах, морских свинках, кроликах). В ходе испытаний, проведенных в специализированных лабораториях ГИСК им. Л.А. Тарасевича на животных, было установлено, что вакцина «Витагерпавак» стерильна, не токсична, не пирогенна, безопасна, при этом обладает высокой специфической активностью. Показатель индекса нейтрализации сывороток иммунных белых крыс, привитых вакциной «Витагерпавак» – 2,5 lg для ВПГ 1 типа и 2,0 lg для ВПГ 2 типа.

Изучение специфических клеточных и гуморальных реакций иммунитета после вакцинации животных проводили первоначально на модели хронического герпетического кератита кроликов (98 животных). Вакцинация кроликов, хронически инфицированных ВПГ-1, сопровождалась усилением в 3–4 раза специфических реакций Т-клеточного иммунитета: реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), реакции задержки миграции лейкоцитов (РЗМЛ). При этом высокий уровень В-клеточных реакций (титр антител, выявляемый в реакциях нейтрализации и РСК) оставался неизменным. Увеличение активности РБТЛ на антигены ВПГ сохранялось в течение 45 дней после курса внутрикожной вакцинации (5 инъекций) животных, хронически инфицированных ВПГ.

Результаты противорецидивной терапии, проведенной вакциной против герпеса простого, по данным профессора А.А. Каспарова (НИИ глазных болезней РАМН), показали высокий и достоверный терапевтический эффект. Так, из 114 больных офтальмогерпесом с часто рецидивирующими

формами заболевания, рецидивы заболевания полностью прекратились у 71 больного (63%), их частота стала достоверно реже у 32 (27%) и не изменилась у 11 (10%). Статистическая обработка результатов показала снижение частоты рецидивов в 5 раз и уменьшение длительности рецидивов в 3,2 раза в расчете на 1 больного, страдающего герпетическими кератитами, иридоциклитами и кератоиридоциклитами. Внутриважное введение вакцины больным офтальмогерпесом в «холодном» периоде заболевания в виде двух курсов вакцинации в год существенно не влияло на уровень специфических IgM и IgG в сыворотке крови, но увеличивало уровень IgA в слезной жидкости. Сравнительное изучение активности реакций Т-клеточного иммунитета у вакцинируемых показало их усиление, выявляемое в реакции бласттрансформации лейкоцитов в ответ на антиген вируса простого герпеса и в реакции задержки миграции лейкоцитов на этот же антиген.

При исследовании крови больных герпесом методами ПЦР и МФА было выявлено, что инактивированная вакцина, используемая интрадермально, устраняла вирусемию у всех 27 больных генитальным герпесом и у 71 больного офтальмогерпесом.

Во время вакцинации больных офтальмогерпесом прекращение вирусемии совпадало с появлением очаговой реакции на ретине. Известно, что при внутриважной вакцинации при герпетической инфекции на месте введения вакцины образуется папула как следствие реакции гиперчувствительности замедленного типа у больных на введение инактивированного антигена вируса. Проявления системного характера герпетического заболевания глаз выражаются очаговыми реакциями на ретине глаза, что в определенной степени является диагностическим признаком наличия герпетической инфекции у пациента. В связи с этим профессором А.А. Каспаровым было предложено использовать инактивированную герпетическую вакцину для диагностики

герпетического иридоциклита, а также герпетических поражений увеального тракта и сетчатки.

В исследованиях Л.А. Марченко (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН), проведенных на 200 больных рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ), уже через 6 месяцев после вакцинотерапии у 31,5% заболевших наблюдалось значительное улучшение – ремиссия (увеличение межрецидивного периода в 3 раза – до 7 мес.), у 58% – улучшение (ремиссии увеличивались в 1,5–2 раза) и только у 10% больных терапевтический эффект был слабо выражен или отсутствовал. 77 из 200 больных наблюдали через 2 года после регулярной (дважды в год) вакцинации. При этом у 40 больных (52%) клинические симптомы РГГ полностью отсутствовали. Подавляющее же большинство из 200 больных прекратило лечение в связи с наступившим улучшением в результате вакцинации.

По данным Н.С. Потеева и М.А. Самгина (кафедра кожно-венерических болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова), после регулярного применения вакцины у 133 больных РГГ ремиссии имели четкую тенденцию к увеличению, рецидивы отсутствовали в течение 1–3 лет. Эти же авторы обследовали 34 больных с РГГ через 10 лет после четырехлетней регулярной вакцинации. Полное излечение наблюдалось у 6 человек, значительное улучшение – у 20 человек.

Динамика клинических показателей у больных с кожной и генитальной формой герпетической инфекции представлена в табл. 1.

Продление ремиссии у больных с кожной формой герпетической инфекции наблюдалось у 61%, с генитальной формой – у 64%.

Следует отметить, что обострения герпетической инфекции после вакцинации носили слабо выраженный характер, по сравнению с обычной клинической картиной, а именно: врачи-исследователи наблюдали уменьшение средней про-

Таблица 1

**Динамика клинических показателей у больных
с кожной и генитальной формой герпетической инфекции
(по данным А.Л. Тищенко, Н.С. Сергеевой, 2004)**

Клинические показатели	До вакцинации	После вакцинации
Длительность ремиссии	2 месяца	6 месяцев у 63% пациентов
Частота рецидивов	4–9 раз в год	2–3 раза в год
Длительность рецидива	3–8 дней	2–3 дня

должительности рецидива заболевания, значительное снижение или исчезновение субъективного симптомокомплекса (зуд, жжение, боль, лихорадка и т.д.), полную или частичную элиминацию продромального периода, а также симптомов вирусемии. Согласно современной классификации клинических форм рецидивирующего герпеса, новые рецидивы у данных больных можно рассматривать как abortивную форму герпетической инфекции, возникающую на фоне или после применения антигерпетических препаратов. Таким образом, новая вакцина «Витагерпавак» по результатам доклинического и клинического изучения А.Л. Тищенко, Н.С. Сергеевой (2004) обладает хорошей переносимостью при введении пациентам, а также выраженной лечебной эффективностью.

Применение вакцины «Витагерпавак» без иммуномодулятора показало, что через 6 месяцев после их применения у 61 больного с хронической генитальной герпетической инфекцией у 19 больных (31,1%) было значительное улучшение (увеличение межрецидивного периода в 3 раза), у 35 больных (57,3%) – улучшение (ремиссия увеличилась в 1,5–2 раза) и только у 7 (11,6%) терапевтический эффект был слабо выражен или отсутствовал. Ни у одного из боль-

ных не наблюдалось признаков поствакцинальных реакций общего или местного характера сразу после введения вакцины, через 10 дней, а также через 6 месяцев после окончания вакцинации.

Учитывая полученные нами ранее данные о снижении ряда показателей иммунного статуса у больных с рецидивирующим генитальным герпесом, нами было проведено сравнительное клинико-иммунологическое обследование больных по двум схемам.

Пациенты были разделены на две группы, каждой из которых было проведено лечение вакциной «Витагерпавак»: пациентам первой группы (28 больных) назначали вакцину в сочетании с гиафероном, пациентам второй группы (25 больных) – только вакцину.

Во избежание провокации рецидива нами рекомендуется следующая схема терапии, проводимая в период ремиссии:

- курс гиаферона по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней;
- на 8-е сутки терапии гиафероном проводят 1-ю инъекцию вакцины «Витагерпавак»;
- 2-ю и последующие инъекции вакцины «Витагерпавак» назначают с интервалом 7–10 дней.

Эффективность проведенного лечения оценивали по уменьшению длительности и интенсивности клинических проявлений простого герпеса во время рецидивов, по сокращению продромального периода и болевого синдрома, по увеличению длительности межрецидивного периода до 6 месяцев после начала лечения.

Как видно из табл. 2, эффективность комбинированной терапии во всех группах была выше, чем при монотерапии. При этом предложенная схема комбинированного лечения на фоне вакцинации позволяет повысить эффективность проводимого лечения и получить выраженный положительный эффект более чем в 95% случаев.

Таблица 2

Результаты комбинированного лечения больных рецидивирующим генитальным герпесом вакциной «Витагерпавак» в сочетании с иммуномодулятором гиаферон

Схема терапии	Противорецидивный эффект					
	Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Витагерпавак + гиаферон (n = 28)	21	39,3*	6	57,1	1	3,6*
Витагерпавак (n = 25)	7	28,0	14	56,0	4	16,0

Таким образом, проведенные исследования показали преимущество комбинированного применения вакцины «Витагерпавак» и иммуномодулятора «Гиаферон» по сравнению с вакцинотерапией.

Выводы и рекомендации.

1. Внутрикожные инъекции вакцины «Витагерпавак» хорошо переносятся больными и не вызывают выраженной местно-раздражающей или любой другой системной реакции, которую можно было бы отнести к токсическим, тяжелым аллергическим или другим неблагоприятным влияниям препарата на организм человека. Препарат «Витагерпавак» нетоксичен, ареактогенен.

2. Исходя из результатов клинических испытаний, эффективность вакцины не вызывает сомнений. Клиническая эффективность у больных хронической герпетической инфекцией, тяжелой, часто рецидивирующей формой, очевидна. Удалось добиться продления ремиссии с кожной формой у 61% больных, с генитальной у 64% больных. Рецидивы, возникавшие у больных, получавших препарат «Витагерпавак» носили abortивный характер, были менее продолжи-

тельными и характеризовались снижением интенсивности субъективного и объективного симптомокомплекса, продромального периода и симптомов вирусемии.

3. Рекомендуемая схема применения противогерпетической вакцины, согласно инструкции и проведенным клиническим испытаниям, предусматривает вакцинацию курсом из 5 внутрикожных инъекций с интервалом не менее 7–10 дней на фоне ремиссии заболевания и не ранее чем через 5 дней после полного исчезновения клинических признаков рецидива герпетической инфекции.

Вакцинация способствовала, восстановлению функциональной активности лимфоцитов крови больных, а также высокой активности НК-клеток (нормальные киллеры).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К. // *Этиология хронических вирусных нейроинфекций*. – М., Медицина, 1984.
2. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Грибенюк С.В. // *ГЕРПЕС (этиология, диагностика, лечение)*. – М.: Медицина, 1986.
3. Грибенча С.В., Игнатьев Г.М. *с соавт.* // *Вопросы вирусологии*. – 1985. – № 2. – С. 183–185.
4. Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А. *и соавт.* // *Журнал микробиологии*. – 1999. – № 6. – С. 98–102.
5. Баринский И.Ф., Карпович Л.Г., Губанова Е.И. *и соавт.* // *Вопросы вирусологии*. – 2000. – Т. 45. – № 1. – С. 30–33.
6. Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А., Платонова А.Л., Давыдова А.А., Белкина И.В., Сивак В.В., Хорошева Т.В., Мордвинцева Э.Ю. *Инактивированная специфическая вакцина как средство иммунопрофилактики при хронических вирусных инфекциях* // *Биопрепараты*. – 2002. – № 2 (6). – С. 18–21.
7. Баринский И.Ф., Сидорович И.Г., Лазаренко А.А. *и соавт.* // *Иммунология*. – 2001. – № 2. – С. 17–20.
8. Каспаров А.А. *Офтальмогерпес*. – М.: Медицина, 1994.
9. Ляшенко В.А. // *Иммунология*. – 1997. – № 36. – С. 4–7.

10. *Марченко Л.А.* // *Materia Medica.* – 1996. – № 2 (10). – С. 53–73.
11. *Barinsky I.F.* // *Sov. Med. Reviews.* – 1993. – № 5. – P. 1–21.
12. *Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А. и др.* Терапевтическое действие вакцины как средство иммунокоррекции при хронических вирусных инфекциях // *Иммунология.* – 2003. – Т. 24. – № 6. – С. 356–359.

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ
«ГИАФЕРОН»**

*И.Ф. Баринский, Л.М. Алимбарова,
А.Л. Тищенко*

*ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ
ФГБОУ ВПО РУДН (Москва)*

Лечение и профилактика рецидивов хронических вирусных заболеваний является актуальной проблемой медицины XXI в.

В настоящее время в арсенале практической медицины при лечении герпетических инфекций особое место занимают препараты интерферона, обладающие как противовирусной, так и иммуномодулирующей активностью. Интерфероны (ИФН), как факторы защиты организма и медиаторы иммунных реакций, обладают весьма широким спектром лечебного и профилактического действия.

ИФН были открыты английскими учеными Айзексом и Линденманом в 1957 г., как белки, определяющие феномен интерференции, заключающийся в невосприимчивости организма к повторному заражению вирусом. Препараты ИФН образуют группу лекарственных средств, в основе которых, лежат структурные аналоги последовательности биологически активных гликопротеидов, секретируемых самой клеткой организма в процессе защитной реакции на поступающую чужеродную информацию – вирусы, бактерии. Изучено около 20 ИФН, которые различаются по биологической активности, структуре, происхождению и делятся на три основных типа (α , β , γ). Все они относятся к классу ин-

дущих белков и представляет собой гликопротеиды с молекулярной массой 20–30 кД.

В настоящее время сформировалось представление о многокомпонентной системе ИФН, которая функционирует в организме как интегральная часть иммунной системы. Необходимо отметить активное участие ИФН, совместно с другими цитокинами, в запуске и интенсификации механизмов как специфического иммунитета, так и самой ранней стимуляции неспецифических факторов защиты – активации фагоцитоза, нормальных киллерных клеток, ингибирования внутриклеточной репродукции вирусов. Противовирусное действие ИФН реализуется через систему клеточного синтеза нуклеиновых кислот с помощью нескольких ферментов и ингибиторов, приводящих к разрушению чужеродной генетической информации.

ИФН отменяют супрессию вируса на Т-клеточное звено иммунитета и тем самым нормализуют иммунный статус организма. При некоторых дисфункциях иммунитета, проявляющихся нарушением субпопуляционного состава, ИФН восстанавливают соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров.

Они могут оказывать активизирующее воздействие на Т-хелперы, а последние стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов с последующей секрецией специфических антител.

Система ИФН включает в себя сами ИФН, гены ИФН и их репрессоры, специфические клеточные рецепторы и активизируемые при взаимодействии ИФН с этими рецепторами ферментные системы.

Распознавая и отличая вирусные РНК от клеточного генетического материала, ИФН блокируют сборку вирус-специфических белков, осуществляя принцип универсального противовирусного действия в организме. ИФН действуют посредством регуляции синтеза нуклеиновых кислот и белков, активируя синтез ферментов и ингибиторов, блокирующих трансляцию вирусных и РНК. ИФН, как правило,

не спасает клетку, уже пораженную вирусом, но предохраняет соседние клетки от вирусной инфекции. Существенный вклад в реализацию противовирусных эффектов ИФН могут вносить антипролиферативные и иммуномодулирующие свойства этих биологически активных медиаторов. Имеет место блокирование пролиферации вирус-инфицированных вирусом клеток и настройка практически всех звеньев иммунной системы на элиминацию возбудителя. Взаимодействие ИФН со специфическими клеточными рецепторами вызывает физико-химические и конформационные изменения мембраны клетки, индуцирующие через систему внутриклеточных сигналов синтез ряда белков, часть которых напрямую связана с наведением противовирусного состояния.

Очень важно, что ИФН являются естественными факторами защиты, т.е. вырабатываются самим организмом человека при его контакте с возбудителями различных инфекций. Поэтому, применение препаратов ИФН чрезвычайно физиологично и редко может вызывать побочные эффекты, являясь универсальным фактором неспецифической резистентности. Именно иммуномодулирующая и противовирусная активность ИФН явилась основанием для появления в практической медицине лекарственных препаратов, содержащих ИФН. На первом этапе это были препараты лейкоцитарного ИФН, получаемого из донорской крови. В настоящее время на фармацевтическом рынке преобладают препараты рекомбинантных ИФН. Генно-инженерные технологии, обеспечивают получение в больших количествах препарата, соответствующего одному конкретному субтипу ИФН.

Важнейшим преимуществом рекомбинантного ИФН перед натуральным из крови (лейкоцитарным) является биологическая безопасность – отсутствие опасных возбудителей болезней, передаваемых через кровь: СПИД, гепатиты и т.д.

В последние годы в клинической практике используется достаточно много рекомбинантных ИФН, обладающих

высокой эффективностью: реаферон, интрон А, реальдирон и др., которые при парентеральном введении в высоких дозах вызывают ряд побочных эффектов: гриппоподобные состояния, потерю аппетита, нейропатии. Пути к преодолению этих осложнений при интерферонотерапии лежат в разработке комплексных лекарственных форм, позволяющих устранить побочные эффекты, отмечаемые при парентеральном введении, снизить курсовую дозу, пролонгировать действие препарата.

Суппозитории «Гиаферон» представляют собой новую лекарственную форму, выпускаемую ЗАО «Фирма «Витафарма». В состав препарата входит человеческий рекомбинантный ИФН-а2в и гиалуронат натрия.

Предлагаемая лекарственная форма – свечи – наиболее безопасный, безболезненный способ введения лекарства в организм. Известно, что в прямой кишке процессы всасывания происходят наиболее активно через кровеносную и лимфатическую системы, которые здесь особенно развиты. Обеспечивается быстрая доставка действующих веществ в кровотоки, а также мягкость и достаточная длительность их действия. При таком способе введения удастся избежать ряд побочных эффектов, наблюдающихся при инъекции ИФН. Локальное повышение концентрации препарата в физиологических жидкостях важно также при назначении свечей гинекологическим больным вагинально.

С целью усиления положительных механизмов фармакокинетики: снижение побочных и токсических эффектов пролонгирования действия и усиление иммуномодулирующей активности автором и разработчики препарата Гиаферон ввели в состав препарата биополимер – гиалуронат натрия в терапевтической дозировке.

Гиалуриновая кислота (ГК) широко распространена в тканях, присутствует в высоких концентрациях в синовиальной жидкости, стекловидном теле глаза, пуповине, коже. Являясь основным структурным элементом соединительной

ткани человека, она обеспечивает равномерное пролонгированное проникновение ИФН в кровотоки.

Сейчас ГК считается одним из лучших носителей для лекарственных средств и активным иммуномодулятором.

ГК-анионный линейный полисахарид, состоящий из чередующихся остатков Д-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, относящийся к мукополисахаридам. Несмотря на кажущуюся простоту строения ГК существенно отличается от других молекул гликозаминогликанов по своим размерам, физико-химическим свойствам, особенностям синтеза. ГК является амфифильным соединением, проявляющим не только гидрофильные, но и гидрофобные свойства.

За счет специфических взаимодействий белки фиксируют ГК, что играет важную роль в формировании перичеллюлярной оболочки, а также вовлекают ГК в воспалительный процесс, клеточное деление, заживление ран и другие биологические функции.

При заживлении ран ГК связывается с фибриновой сетью, образуя переходный матрикс, который стимулирует активацию гранулоцитов, макрофагов и фибробластов.

Известно, что при подкожном или внутрисуставном введении ГК создает депо препарата в месте инъекции и, постепенно резорбируясь, освобождает лекарство, улучшая его фармакологический профиль и предупреждая развитие возможных побочных реакций. Такая стратегия уже применяется в клинической практике для противовоспалительных средств, антибиотиков, белков, пептидов.

В литературе имеются данные об использовании ГК и составов, содержащих ГК в качестве иммуномодуляторов. Применение ГК позволяло сохранить аутогенную ткань, являющуюся мишенью – аутореактивных Т-лимфоцитов. Кроме того, наблюдается уменьшение воспаления, отека, освобождения цитокинов, обусловленного активацией Т-лимфоцитов.

Значительный интерес при создании комплексных противовирусных препаратов, содержащих ГК, имеет получение экспериментальных материалов о характере влияния ее на иммунную систему. Нами изучалось иммуномодулирующее действие ГК по влиянию на спонтанную и митоген-индуцированную пролиферацию лимфоидных клеток в реакции бласттрансформации силеноцитов мышей. При высеве клеток в среду роста добавляли неспецифические антигены: нитогены (КонА, ФГА, РWM) и ГК в разных концентрациях (0,01; 0,1; 0,2; 0,5 и 1%).

В результате проведенных исследований показано, что ГК обладает разной степенью выраженности митогенной активности. Наиболее выраженный митогенный эффект обнаружен у ГК в концентрации 1% и несколько меньше у ГК 0,5 и 0,1%. ГК (0,5%), статистически достоверно усиливала ответ как В-, так и Т-лимфоцитов на воздействие всех используемых в работе митогенов.

Комбинированное использование индуктора ИФН полудана с 1 и 0,5% ГК приводит к статистически достоверному снижению ответа Т- и В-лимфоцитов на соответствующие митогены по сравнению с результатами, полученными при использовании изучаемых препаратов в отдельности.

Таким образом, нами установлено, что ГК оказывает влияние на спонтанную и митоген-индуцированную пролиферативную активность лимфоидных клеток.

На модели генитального герпеса у самцов морских свинок нами впервые была изучена эффективность сочетанного использования ГК и герпетической вакцины.

У инфицированных животных, не получавших лечения, типичные местные проявления генитального герпеса (отечность, везикулярные высыпания) развивались через 24–48 ч после заражения. Использование герпетической вакцины в моноварианте и в сочетании с ГК оказывало на течение генитального герпеса положительное действие разной степени

выраженности. Наибольший эффект был достигнут в группе животных, иммунизированных герпетической вакциной в сочетании с ГК. При такой схеме введения комплексного препарата наблюдалось статистически достоверное снижение суммарного индекса выраженности симптоматики и средней продолжительности заболевания. Анализ экспериментальных данных позволил сделать заключение о том, что ГК оказывает потенцирующее действие на герпетическую вакцину и выработку специфических вируснейтрализующих антител.

Использование вакцины в сочетании с ГК предотвращало развитие генерализованной герпетической инфекции у инфицированных животных, обеспечивая их 100% выживаемость и относительно более легкое течение патологического процесса.

Как видно, большое количество данных литературы и наши собственные исследования свидетельствуют о безусловной перспективности применения ГК в современной фармации и медицине. Примечательно, что в разработке комплексных препаратов для лечения герпетической инфекции ГК обоснованно уделяется большое внимание. Это представляет значительный интерес в плане сочетанного применения интерферона и вакцинотерапии у больных с хроническими герпетическими заболеваниями.

Гиаферон – комплексный препарат, выпускаемый в свечах, в состав которого входят человеческий рекомбинантный интерферон-α2в и гиалуронат натрия в терапевтической дозировке.

С целью решения вопроса о внедрении в медицинскую практику была изучена эффективность и переносимость препарата Гиаферон (ЗАО «Фирма «Витафарма»») в терапии хронической рецидивирующей герпетической инфекции.

В программе клинических испытаний предусматривалось также определение влияния изучаемого препарата на клиничко-терапевтические показатели при лечении герпес-

вирусной инфекции – продолжительность периода высыпаний, сроки лечения, заживления, частоту рецидивов, длительность периода ремиссии и т.п. В испытаниях участвовали 60 пациентов с установленным диагнозом хронической рецидивирующей герпетической инфекцией в стадии обострения с преимущественной локализацией высыпаний в области гениталий и на коже.

Все больные распределялись рандомизировано по мере поступления на 2 группы: опытная, получавшая Гиаферон, и контрольная, получавшая препарат Виферон, являющийся аналогом Гиаферона, который также содержит в своем составе рекомбинантный ИФН-а 2 в.

Пациентам вводили ректально свечи 2 раза в день после установления клинически и лабораторно диагноза герпетической инфекции в стадии обострения. Продолжительность лечения составляла 10 дней; курсовая доза – 20 свечей.

В результате проведенных клинических испытаний, установлено, что ректальное применение препарата Гиаферон, содержащего 500 000 МЕ ИФН-а2в и гиалуронат натрия в терапевтической дозе, не вызывал каких-либо общих и местных токсических реакций.

Напротив, зуд, жжение, боль в очаге воспаления уменьшались уже в течение 1–2 суток после начала применения препарата. У всех пациентов, применявших свечи Гиаферон, не было зарегистрировано повышения температуры, головокружения, нарушения физиологических отправления и пр. Биохимические показатели крови и мочи также не превысили допустимых пределов. Ни один из пациентов не выбыл из исследования по причине индивидуальной непереносимости препарата Гиаферон. Особо следует отметить тот факт, что не было зарегистрировано ни одной аллергической реакции у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом.

У 11% больных, получавших Гиаферон, отмечали сокращение продолжительности высыпаний с 7–10 дней до

4–5 дней. Наряду с исчезновением жалоб на субъективные ощущения в зонах поражения кожи и слизистых констатировали полное купирование рецидива, т.е. элиминацию объективных проявлений воспалительного процесса.

Наблюдение в течение 6 месяцев после начала лечения продемонстрировало отсутствие рецидивов заболевания у большинства больных при том, что частота обострений составляла ранее в среднем 6 раз в год. На фоне лечения иммуномодулятором Гиаферон отмечали достижение длительной и стойкой ремиссии у 12% пациентов с генитальной формой герпетической инфекции и у 66% больных с орофациальной формой.

Синтез альфа и гамма-ИФН у обследованных больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией был достоверно снижен по сравнению с нормой. На фоне проводимой иммуномодулирующей терапии препаратом Гиаферон отмечали нормализацию уровня продукции альфа-ИФН при вирусной индукции у 73% пациентов и гамма-ИФН у 76% пациентов при индукции митогенами.

У больных с генитальной формой герпетической инфекции исследовали соскоб из уретры методом ПЦР, определяя наличие вируса герпеса 1 и 2 типов, а также некоторых других возбудителей инфекций, передающихся половым путем. Полученные результаты представлены в табл.

Как видно из табл., у больных, получавших Гиаферон, наблюдали значительное уменьшение количества вируса герпеса в урогенитальном соскобе. Параллельно отмечается исчезновение лабораторных признаков урогенитального хламидиоза, уреаплазмоза, снижение показателей микоплазмоза и гарднереллеза на фоне этиотропного лечения.

Таким образом, для лечения оппортунистических урогенитальных инфекций показано применение Гиаферона ректально (по 1 свече 2 раза в день, на курс лечения 20 свечей в течение 10 дней) в сочетании с антибиотиками или другими этиопатогенетическими средствами.

Таблица

**Результаты лечения препаратом «Гиаферон»
больных с различной инфекционной патологией**

Инфекция	Число пациентов, в материале которых обнаружено	
	До лече- ния	После лечения
Herpes simplex virus 2	18	4
Herpes simplex virus 1	2	0
Ureaplasma urealyti- cum	4	0
Chlamydia trachomatis	5	0
Mycoplasma genitalium	11	3
Gardnerella vagirtalis	10	2

Результаты клинического изучения свидетельствуют, что препарат Гиаферон обладает как хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов, так и выраженной лечебной эффективностью.

Выводы и рекомендации.

1. Исходя из лабораторных и клинических испытаний препарат Гиаферон (свечи) является эффективным средством лечения больных с рецидивирующей формой герпетической инфекции. Применение препарата позволило достичь клинического излечения у 77% больных с генитальной формой и 75% больных с орофациальным герпесом. Использование Гиаферона достоверно уменьшает степень выраженности субъективных проявлений инфекционного процесса, что способствует улучшению качества жизни пациентов. Иммуномодулятор Гиаферон приводит к наступлению периода ремиссии сроком не менее 6 месяцев у 70% больных с генитальной и орофациальной формой герпетической инфекции.

2. Ректальное использование препарата Гиаферон хорошо переносится пациентами и не вызывает местно-раз-

дражающей или любой другой системной реакции, которую можно было бы отнести к токсическим или другим неблагоприятным влиянием препарата на организм человека. Гиаферон нетоксичен, ареактогенен и абсолютно безопасен, включая больных с отягощенным аллергоанамнезом.

3. Для лечения обострения хронической рецидивирующей герпетической инфекции следует применять препарат Гиаферон в дозе 500 000 МЕ ректально. Рекомендуемая схема предусматривает использование свечевой формы 2 раза в сутки, продолжительность лечения составляет 10 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Самойленко И.И., Федорищев И.А.* Перспективы получения высокоэффективных лекарственных средств с гиалуроновой кислотой // Вестник НМТ. – 1996. – № 3. – С. 82–83.
2. *Бычков С.М., Кузьмина С.А.* Биологическая роль гиалуроновой кислоты (обзор) // Успехи современной биологии. – 1986. – Т. 101. – Вып. 4. – С. 19–32.
3. *Попов В.Ф.* Лекарственные формы интерферонов. Справочник Врача. – М.: Триадс-х, 2002.
4. *Ершов Ф.И.* Системы интерферона в норме и патологии. – М.: Медицина, 1996. – 370 с.
5. *Баринский И.Ф., Самойленко И.И., Алимбарова Л.М. и др.* Моделирование свечевой формы индуктора интерферона полудана и 1 потенцирование его применения гиалуроновой кислотой // Моделирование и прогнозирование заболеваний, процессов и объектов. – Самара, 1998. – С. 14–15.
6. *Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М. и др.* Разработка свечевой формы индуктора интерферона полудана и потенцирование его действия гиалуроновой кислотой // 1999. – Т. 44. – № 5. – С. 237–240.
7. *Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А. и др.* Терапевтические действие вакцины как средство иммунокоррекции при хронических вирусных инфекциях // Иммунология. – 2003. – Т. 24. – № 6. – С. 356–359.

**СИСТЕМА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РЕЦИДИВОВ
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ЭРОЗИИ
РОГОВИЦЫ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ
УСТРАНИМОЙ СЛЕПОТЫ**

*Евг.А. Каспарова, Е.А. Каспарова, Н.Р. Марченко,
Л.Л. Фадеева, И.Ф. Баринский, А.С. Павлюк,
А.А. Каспаров*

*ФГБНУ НИИ глазных болезней РАМН
МНИОЦ «Новый Взгляд»
ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России*

Рецидивирующая эрозия роговицы (РЭР) обычно развивается на глазах после травмы роговицы ногтем, веткой дерева или кустарника, листом бумаги и т.д. [1–3] в сроки от нескольких дней до нескольких лет. В то же время, роль травмы не всегда является ведущей в развитии РЭР [4].

РЭР обычно представлена повторяющимся симптомо-комплексом: острой болью в глазу, возникающей в середине ночи или же утром, при открывании глаз, сильнейшим ощущением инородного тела, светобоязнью, блефароспазмом, слезотечением, а также снижением остроты зрения различной степени.

При биомикроскопии типичной картиной является наличие эрозированного участка «вырванного» эпителия с локализацией, как правило, в нижней парацентральной области. В межрецидивный период в зоне поражения обнаруживаются дистрофические изменения в эпителии в виде вакуолей, микроцист, точек [5–7].

Все известные методы лечения РЭР способствуют исчезновению болевого синдрома [7; 8], повышению остроты

зрения [9; 10], однако не способны существенно предотвратить возникновение повторных рецидивов РЭР [11].

На основании многолетних клинических наблюдений А.А. Каспаров сделал вывод, что более, чем в 50% случаев РЭР является проявлением герпетической инфекции в глазу и представляет собой самостоятельную форму офтальмогерпеса – герпетическую рецидивирующую эрозию роговицы (ГРЭР). Это позволяет целенаправленно проводить соответствующую терапию и профилактику рецидивов [12].

К числу провоцирующих факторов обострения ГРЭР обычно относят острую респираторную инфекцию, переохлаждение, прием алкоголя, начало менструального цикла, аборт [12]. При отсутствии адекватного лечения возможно прогрессирующее течение заболевания – с увеличением тяжести рецидивов, сокращением сроков между ними и трансформацией заболевания в герпетический кератит [6].

Рецидивы – характерная особенность герпетического кератита. По нашим данным, частота первого рецидива ГРЭР составляет 33%. Вероятность повторных обострений после первого рецидива возрастает до 50%. Эффективное их предупреждение – одна из основных задач противорецидивной терапии.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 111 пациентов (115 глаз) с ГРЭР. Возраст пациентов (41 мужчин, 70 женщин) – от 20 до 56 лет. Иммунофлюоресцентное исследование соскоба с конъюнктивы с помощью поливалентной герпетической сыворотки методом флюоресцирующих антител (МФА), выявило у них высокую концентрацию антигена вируса простого герпеса (ВПГ) I и II типа.

Больные были разделены на три группы. В 1-й группе (85 пациентов) применяли исключительно медикаментозное лечение, во 2-й группе (14 пациентов) – применялась локальная экспресс-аутоцитокинотерапия (ЛЭАЦКТ), а в 3-й

(12 пациентов) – эксимерлазерная фототерапевтическая кератэктомия (ФТК).

Лечение пациентов с ГРЭР включало 2 фазы:

– I фаза – купирование острых проявлений ГРЭР с помощью перечисленных выше методов в трех группах больных;

– II фаза – собственно предупреждение рецидивов заболевания – противорецидивная терапия, основанная на применении противогерпетической вакцины и индуктора интерферона Полудана.

Медикаментозная терапия ГРЭР (I фаза). Максимальная выраженность роговичного синдрома у 22 больных потребовали начать лечение с неотложной помощи. Применялась перивазальная блокада в модифицированной методике – введение 2% раствора новокаина (10 мл) с добавлением 200 Ед Полудана в точку выхода лицевого нерва. Также использовалась лечебная мягкая контактная линза (МКЛ) и симптоматическая терапия – анальгетики, десенсибилизирующие средства.

Основное место в лечении острого периода ГРЭР занимает противогерпетическая терапия, прежде всего Полудан – биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот (в эквимолярных соотношениях), обладающий выраженными противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. Полудан – первый отечественный высокоактивный нетоксичный индуктор интерферонообразования, серийно выпускаемый по 100 ЕД активного препарата (Верофарм, г. Москва). Для лечения больных ГРЭР Полудан применяли в виде периокулярных инъекций – по 100 ЕД ежедневно или через день, а в более легких случаях – в инстилляциях 4–6 раз в день. Терапия также включала дезинфицирующие средства, стимуляторы эпителиализации и цитопротекторы, слезозаменители; при необходимости – мидриатики.

Локальная экспресс-аутоцитокинотерапия (ЛЭАЦКТ) (I фаза). Наружнюю ЛЭАЦКТ проводили по методике, раз-

работанной Евг.А. Каспаровой [13]. Методика наружной ЛЭАЦКТ предполагает: взятие из вены больного 6,0–8,0 мл крови с последующим смешиванием ее с 1,0 мл раствора Полудана (200 ЕД) на 0,5% растворе новокаина или дистиллированной воде с введением 1,0–2,0 мл смеси паралимбально под конъюнктиву больному после инстилляционной анестезии 0,5% раствором дикаина. В оставшуюся смесь добавляли 5–7 капель раствора антибиотика и помещали в холодильник с последующим использованием в виде ежедневных инстилляций от 4 до 6 раз в день. Создание депо клеток крови под конъюнктивой с индуктором интерферона Полуданом обеспечивает более выраженное локальное интерферообразование и каскадную секрецию других цитокинов, включая интерлейкины 1, 2, 8, фактор некроза опухоли, факторы роста. Они обеспечивают противовоспалительный, цитопротективный и регенераторный эффекты. Процедуру в зависимости от клинической динамики проводили от 1 до 3 раз.

Эксимерлазерная фототерапевтическая кератэктомия (ФТК) (I фаза). В МННЦ «Новый Взгляд» была проведена ФТК (хирурги Е.А. Каспарова, Евг.А. Каспарова) операция проводилась на эксимерном лазере «NIDEK EC 5000», с зоной абляции от 8 до 10 мм. Глубина абляции составляла 30–40 мкм. Основной целью ФТК у больных с ГРЭР явилась элиминация патологического эпителия в зоне эрозии, достижение устойчивой эпителизации, снятие острого роговичного синдрома и достижение ремиссии. Учитывая возможность реактивации вирусной инфекции после проведения эксимерлазерной процедуры, в постоперационном периоде, помимо традиционной терапии, назначали инстилляцию противовирусных средств (Полудан, мазь зовиракс, зирган гель).

Предотвращение рецидивов ГРЭР (II фаза). Противорецидивная терапия ГРЭР включала системное одновременное применение новой убитой противогерпетической вакцины «Витагерпавак» внутрикочно в область предпле-

чья и одновременно индуктора интерферона – Полудана подкожно и в инстилляциях. Противорецидивная терапия выполнялась у больных в межрецидивном периоде – в сроки от 7 до 20 дней после клинического выздоровления. Всего проводили курс из 5 инъекций (через 1–2 дня), который неоднократно повторяли с интервалами 4–6 мес. Всего проводили 3–6 курсов (1,5–3 года соответственно).

Результаты и обсуждение. Критериями излечения ГРЭР являлись: исчезновение роговичного синдрома, видимая эпителизация дефекта, восстановление исходной остроты зрения.

В I группе (85 чел), получавших исключительно медикаментозное лечение, срок лечения составил в среднем $12,9 \pm 0,35$ дней. У 10 больных из I группы клиническое улучшение удалось достичь после дополнительного применения лечебной МКЛ. Использовалась линза длительного ношения «Actifresh-400», с нулевой рефракцией, срок ее нахождения на глазу составил 7–20 дней.

Во II группе (14 чел), которым проводили наружную ЛЭАЦКТ, срок лечения составил в среднем $6,4 \pm 0,52$ дня. Отмечалось достаточно быстрое (1–2 дня) исчезновение признаков острого роговичного синдрома, и в дальнейшем – эпителизация роговицы в сроки 5–10 дней. Использование методики позволило уменьшить количество инстиллируемых препаратов до одного (смесь аутокровь – Полудан-антибиотик), обеспечивая более комфортный режим лечения.

Оперативное лечение (ФТК) использовали в III группе (12 чел.) с особо острым роговичным синдромом, центральной локализацией ГРЭ, создающей высокий риск помутнения в оптической зоне и неправильного астигматизма, а также при плохих результатах консервативного лечения, ранее проводимого в других клиниках. Послеоперационный период после ФТК протекал спокойно. К числу осложнений можно отнести замедленную эпителизацию роговицы у 2 чел., успешно купированную медикаментозно. Обычно

эпителизация достигалась в течение 2–6 дней, в среднем $5,0 \pm 0,32$. Острота зрения достигала предоперационного уровня (с коррекцией) в сроки 10–12 дней.

Таким образом, оперативное лечение ГРЭР – ФТК можно считать безопасным и эффективным методом лечения и рекомендовать его при плохом прогнозе консервативного лечения (угрозе снижения зрения, отсутствии эффекта медикаментозной терапии).

Противорецидивное лечение ГРЭР. Противорецидивная терапия (Противогерпетическая вакцина + Полудан) является доступным, безопасным и эффективным методом профилактики рецидивов ГРЭ герпетического генеза. Ее использование у большинства (81%) больных позволило достичь клинического выздоровления при сроках наблюдения более 3 лет, у 16% – существенно снизить частоту и тяжесть рецидивов. У 3% больных эффект отсутствовал.

Выводы.

1. Разработана система лечения ГРЭР в зависимости от остроты и тяжести процесса. Наиболее эффективными методами лечения острого периода ГРЭ являются ЛЭАЦКТ – купирование острых проявлений в течение $6,4 \pm 0,52$ дней, и ФТК $5,0 \pm 0,32$ дней, в сравнении с традиционным консервативным лечением, продолжающимся в среднем $12,9 \pm 0,35$ дней.

2. Для профилактики рецидивирования ГРЭР разработан метод этиотропной терапии, основанный на системном применении новой комбинации противогерпетической вакцины «Витагерпавак» внутривенно и подкожного введения индуктора интерферона Полудана. Данный метод позволяет избежать возникновения рецидивов в 81% случаев при сроках наблюдения более 3 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каспаров А.А., Магден Ю., Куренков В.В. Эксимерлазерная фототерапевтическая кератостромэктомия (ФТК) в лечении

буллезной хронической кератопатии // Офтальм. журнал. – 1999. – № 4. – С. 197–200.

2. Куренков В.В. Руководство по эксимерлазерной хирургии роговицы. – М., 2002. – 398 с.

3. Galvavy E.J., Mobilia E.F., Kenyon K.R. Recurrent corneal erosions // Int. Ophthalmol. Clin. – Summer, 1984. – Vol. 24. – № 2. – P. 107–131.

4. Forstot S.L., Damiano R.E., Witters R. et al. Diamond burr keratectomy for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome // Ophthalmology Suppl. – 1994. – P. 101–103.

5. Chandler P.A. Recurrent erosion of the cornea // Am. J. Ophthalmol. – 1945. – № 28. – P. 355–367.

6. Каспарова Е.А. Каспаров А.А. Марченко Н.Р. Пур-Акбарян Нуаз А. Макарова М.А. Бородина Н.В. Смиренная Е.В. Диагностика и лечение герпетической рецидивирующей эрозии роговицы // Вестник офтальмологии. – 2010. – № 5. – С. 3–8.

7. Liu C., Buckley R. The role of the therapeutic contact lens in the management of recurrent corneal erosions: a review of treatment strategies // CLAO J. – Jan., 1996. – Vol. 22. – № 1. – P. 79–82.

8. Forster W., Grewe S., Atzler U., Lunecke C., Busse H. Phototherapeutic keratectomy in corneal diseases // Refract Corneal Surg. – Mar.–Apr., 1993. – Vol. 9. – № 2. – P. 85–90.

9. Seitz B., Langenbacher A., Hafner A. et al. Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosions in corneal syndrome (e-PTK). Report on 116 consecutive interventions // Ophthalmologe. – 2002. – Vol. 99. – P. 703–708.

10. Dinh R., Rapuano C.J., Cohen E.J. et al. Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106. – P. 1490–1497.

11. Catania L. Primary Care of the Anterior Segment. – 2nd ed. – Norwalk, Conn., 1994. – P. 237–241.

12. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. – М., 1994. – С. 22, 117–141, 143–152, 166–170.

13. Каспарова Евг.А. Локальная экспресс-аутоцитокинотерапия в лечении заболеваний переднего отрезка глаза. – М., 2001.

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

Л.Б. Кистенева

*ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России
(Москва)*

Герпесвирусные инфекции (ГВИ), ассоциированные с цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса (ВПГ) 1–2 типа, перенесенные женщиной во время беременности, повышают риск внутриутробного поражения плода, развития патологии различных органов, формирования иммунодефицитов в постнатальном периоде. Для ГВИ характерна длительная, пожизненная персистенция вируса с периодической реактивацией и перемежающимся вирусовыделением.

Факторами риска перинатального инфицирования плода являются: наличие активной ГВИ у матери, высокий уровень вирусемии, иммунодефицитное состояние матери, повышенная проницаемость фетоплацентарного барьера.

Патогенез ГВИ определяется взаимодействием между иммунным ответом хозяина и вирусной репликацией. Форма материнской инфекции является главным патогенетическим фактором для врожденной инфекции. Первичная инфекция (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ ассоциированная) несет самый высокий риск неонатальной герпетической инфекции, которая является редким, но потенциально разрушительным заболеванием для здоровых новорожденных.

Первичная ГВИ в первой половине беременности является причиной большинства врожденных инфекций. Инфицируются 30–50% плодов, и до половины зараженных пло-

дов будет иметь неврологические осложнения нейросенсорной или при рождении или позже в жизни.

Принято считать, что распространение ЦМВИ выше в развивающихся странах и среди низших социально-экономических слоев более развитых наций. Распространенность антител к ЦМВ среди женщин детородного возраста колеблется в разных регионах мира от 40 до 100%. ЦМВ является одним из наиболее значимых вирусных патогенов во время беременности. Может приводить к нарушению эмбриогенеза, спонтанным абортam, плацентарной недостаточности, врожденной патологии плода и новорожденного. Риск неблагоприятных последствий высок и при тяжелых, и при субклинических вариантах цитомегалии.

Задачи, которые ставятся при лечении больных с ГВИ, состоят в том, чтобы добиться прекращения продуктивной вирусной репликации и вирусной экскреции, перевести инфекцию в стадию латенции и способствовать установлению контроля иммунной системы организма по недопущению активизации инфекции.

Лечебно-профилактические мероприятия при активных формах ГВИ разрабатываются отдельно для женщин репродуктивного возраста вне беременности, для беременных женщин и новорожденных. Терапия ГВИ у беременных является сложной проблемой, так как необходимо соблюдать повышенные требования безопасности при применении противовирусных химиопрепаратов, исключая риск нежелательных явлений для плода.

Цитомегаловирусная инфекция. В качестве противовирусных химиопрепаратов для лечения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) используются аналоги нуклеотидов, принцип действия которых состоит в том, что они препятствуют включению нуклеотидов в ДНК ЦМВ и, следовательно, являются эффективными ингибиторами репликации вирусной ДНК. Основным химиопрепаратом этого класса являются пуриновый ациклический нуклеозид – ганцикло-

вир (цимевен), и фоскарнет (фоскавир). Клинические испытания нового противовирусного препарата Валганцикловира (пероральная форма) также показали его высокую терапевтическую эффективность. Однако фактически ганцикловир не может применяться у беременных и новорожденных из-за его токсичности, поэтому вполне оправдан поиск средств иммунокорригирующей терапии, целью которой является оптимизация иммунного ответа и постепенное снижение вирусной репликации.

Оценка результатов применения ацикловира при ЦМВИ противоречива. Ацикловир проявляет активность, оказывая вирусостатическое действие, только под влиянием фермента вируса, действует исключительно в пораженной вирусом клетке. Применение ацикловира у беременных оправдано и обязательно только при диссеминированных формах ГВИ с развитием гепатита или энцефалита.

В настоящее время для пассивной иммунопрофилактики и лечения ЦМВИ применяют гипериммунные препараты содержащие антитела к ЦМВ (иммуноглобулины), основанием для использования которых послужило то, что вследствие широкого распространения ЦМВ в популяции абсолютное большинство доноров содержат в крови специфические антитела к данному вирусу. Титр антител цитомегаловирусного гипериммунного глобулина в 4–8 раз выше титра неселекционированного иммуноглобулина. Ранее механизм действия иммуноглобулинов объясняли их заместительным эффектом, затем было установлено, что препараты иммуноглобулинов обладают как иммуномодулирующим и антитоксическим действием, так и активируют фагоцитарные реакции. Показано также, что ЦМВ-гипериммунный глобулин человека не только нейтрализует активность вируса, но и ингибирует индуцируемую ЦМВ внутриклеточную активность NF- κ B, Sp-1 и p13-K, то есть аномальные клеточные сигналы, обуславливающие клеточную пролиферацию. Положительный эффект иммунотерапии у беременных женщин с применением нор-

мального иммуноглобулина человека выражается в исчезновении вирусемии у беременных и рождении детей без клинических признаков врожденной ЦМВИ.

Для лечения ЦМВИ у беременных используют специфические иммуномодулирующие препараты (серии отечественного нормального человеческого иммуноглобулина с высоким титром антител к цитомегаловирусу (в ИФА 1:64 000) (для в/в и в/м введения), гипериммунный гаммаглобулин анти-СМV человеческий, Неоцитотект (фирма «Биотест», ФРГ) (для в/в введения), иммуноглобулин 4-го поколения «Актагам» (Швейцария) (в/в введение), обладающий высоким иммуномоделирующим эффектом, пентаглобин, габриглобин, сандоглобулин. Препараты иммуноглобулина противопоказаны больным с повышенной чувствительностью к иммуноглобулину человека.

Слабая индукция интерферона при ГВИ, способность интерферона подавлять репликацию вируса в организме человека объясняет необходимость назначения препаратов интерферона или индукторов интерферона. Применение интерферонов как противовирусных препаратов и иммуномодуляторов при лечении ГВИ у беременных приводит к позитивным результатам (Виферон, Генферон). Так, сотрудниками НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского и рядом авторов были изучены результаты включения в комплексную терапию беременных с ЦМВИ в качестве иммуномодулирующего и интерферонкорректирующего компонента препарата Виферона® и отмечен положительный эффект по предотвращению внутриутробного инфицирования. Положительный эффект иммуноглобулина и Виферона® у беременных с ЦМВИ в улучшении прогноза для плода и новорожденного отмечают и другие авторы.

В последнее время разрабатываются подходы к внутриматочной терапии плода у беременных с ЦМВИ. Так, Н. Matsuda с соавт. (2004) сообщали об инъекционном введении анти-ЦМВ иммуноглобулина в абдоминальную по-

лость плода женщины с 29-недельной беременностью, в сыворотке крови которой и амниотической жидкости плода была обнаружена ДНК CMV. Исследование крови плода выявило анемию, гипопроотеинемию и изменение печеночных ферментов. Результаты проведенной терапии оказались положительными: ребенок родился здоровым.

Результаты проведенных наблюдений и исследований свидетельствуют об определенной эффективности комбинированной терапии из двух препаратов, обладающих разным механизмом действия. Полученные данные о нарушениях иммунном статусе, прежде всего в Т-клеточном звене иммунитета при ЦМВИ послужили основанием для применения иммуномодуляторов (тактивин, тималин, имунофан и др.).

Генитальный герпес. В последние годы растет заболеваемость ВПГ1-ассоциированной инфекции с орально-лабиальной передачей и генитальным герпесом (ВПГ-1- или ВПГ-2-ассоциированным) во время беременности. Эффективная регистрация первичных форм ГВИ отсутствует. Профилактические меры ограничены. Роль рутинного серологического тестирования неясна.

Основной проблемой, связанной с генитальным герпесом во время беременности является возможная передача инфекции новорожденному при естественном родоразрешении. Риск неонатальной передачи ВПГ у женщин, впервые инфицированных генитальным герпесом незадолго до родов составляет 30–50%.

Ветряная оспа. Уровень заболеваемости ветряной оспой при беременности не выше, чем у здоровых взрослых и составляет 1–3 случая на 1000 беременностей. Однако беременные женщины подвергаются повышенному риску развития осложнений. Потенциально тяжелым осложнением ветряной оспы у беременных женщин, является развитие пневмонии (10–20%). Кроме того существует очень высокий риск неонатальной ветряной оспы у ребенка, рожденного у женщины с ветряной оспой, а также риск врожденного

«синдрома ветряной оспы», если материнская инфекция была в начале беременности.

Опоясывающий герпес во время беременности менее заразен, чем ветряная оспа, и не связан с врожденной ветряной оспой.

При первичном генитальном герпесе у беременной, возникшем за месяц до родов, с целью профилактики неонатального герпеса рекомендуется прием ацикловира в стандартной дозировке вплоть до дня родов.

Ацикловир и валацикловир являются противовирусными препаратами, активными в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2 и вируса ветряной оспы, эффективность и безопасность этих препаратов во время беременности для подавления рецидивирующего генитального герпеса неоднократно доказана.

Ацикловир традиционно рассматривается в качестве препарата выбора при беременности, однако валацикловир, являющийся про-препаратом ацикловира обладает преимуществом за счет снижения кратности приема. Он быстро и почти полностью превращается в ацикловир и L-валин (незаменимая аминокислота).

За последние 5 лет появилось совсем немного новых публикаций об эффективности пероральных противовирусных препаратов у беременных женщин с вирусом простого герпеса, с герпесом зостер или с ветрянкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адиева А.А.* Роль цитомегаловирусной инфекции в патологии плода и новорожденного. Поиск новых противовирусных средств: автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 2009. – 38 с.
2. *Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р.* Герпес. – Баку: Victory, 2013. – 352 с.
3. *Галегов Г.А., Андропова В.Л.* Химиотерапия вирусных инфекций // Мед. вирусология. – 2008. – С. 87–92.
4. *Кистенева Л.Б.* Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и НС-вирусной инфекций у беременных и но-

ворожденных. Разработка системы лечебно-профилактических мер: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2010.

5. Перинатальные инфекции: практич. пособие / ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. – М.: МИА, 2005. – 318 с.

6. *Полетаев А.Б., Алиева Ф., Мальцева Л.И.* Иммунопатология беременности и здоровье ребенка // РМЖ. – 2010. – Т. 18. – № 4. – С. 162–167.

7. *Фризе К., Кахель В.* Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / пер. с нем. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.

8. *Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., Стаханова В.М. и др.* Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3. – № 2. – С. 31–36.

9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy. United States // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. – 2008. – № 57 (3). – P. 65–68.

10. *Hughes B.L., Gyamfi-Bannerman C.* Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus (CMV) infection // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016, Feb. 19. Pii: S0002-9378(16)00342-2. Doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.042.

11. *Jückstock J.I., Rothenburger M., Friese K., Traunmüller F.* Passive Immunization against Congenital Cytomegalovirus Infection: Current State of Knowledge // Pharmacology. – 2015. – № 95 (5–6). – P. 209–212.

12. *Neu N., Duchon J., Zachariah P.* TORCH infections // Clin. Perinatol. – 2015, Mar. – № 42 (1). – P. 77–103.

12. Practice bulletin № 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy // Obstet Gynecol. – 2015, Jun. – № 125 (6). – P. 1510–1525.

13. *Saldan A., Forner G., Mengoli C. et al.* Strong Cell-Mediated Immune Response to Human Cytomegalovirus Is Associated With Increased Risk of Fetal Infection in Primarily Infected Pregnant Women // Clin. Infect. Dis. – 2015, Oct. – № 15; 61 (8). – P. 1228–1234.

14. *Steininger C.* Novel therapies for cytomegalovirus disease // Recent Patents Anti-Infect Drug Disc. – 2007. – № 2 (1). – P. 53–72.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Т.П. Захарова, И.Б. Манухин, И.Е. Манухина

*Московский государственный медико-стоматологический
университет*

Герпес является одной из самых распространенных инфекций человека и представляет собой достаточно серьезную медико-социальную проблему, поскольку свыше 90% людей земного шара инфицированы вирусом простого герпеса (ВПГ). Генитальный герпес вызывается преимущественно ВПГ-2 серотипа у 80% (однако в 10–26% случаев ГГ вызван ВПГ-1 типа), который является причиной как острых, так и хронических рецидивирующих инфекций гениталий.

Для ВПГ-2 характерна пожизненная персистенция в виде двунитчатых форм кольцевых ДНК в нейронах чувствительных ганглиев, хотя в крови переболевших находятся вируснейтрализующие антитела. Однако они не препятствуют персистенции вируса и развитию периодических рецидивов. Реактивация ВПГ является процессом, при котором снимается иммунная регуляторная блокировка и возникает активная репликация вируса. Именно генитальному герпесу в некоторых случаях отводится ведущая роль в возникновении процессов нарушения эмбриогенеза, этиологии спонтанных выкидышей, замершей беременности, преждевременных родов и тяжелых аномалий развития плода.

По клинико-морфологическим проявлениям генитальный герпес (ГГ) подразделяется на 4 типа:

- 1) первый клинический эпизод первичного ГГ;
- 2) первый клинический эпизод при существующем ГГ;
- 3) рецидивирующий ГГ (типичное или атипичное течение);
- 4) бессимптомный ГГ.

Первый эпизод заболевания первичным ГГ является истинным проявлением первичной герпетической инфекции – больная никогда ранее не отмечала у себя симптомов ГГ, а в крови отсутствуют антитела к ВПГ. Заболевание развивается после интимного контакта с инфицированным лицом. Инкубационный период длится 3–9 дней, заканчиваясь появлением сгруппированных болезненных пузырьков, расположенных на наружных и внутренних половых органах, что сопровождается болями, зудом, жжением, парестезией, гипертермией, лихорадкой, ознобом, лимфаденитом. Пузырьки превращаются в пустулы, которые вскрываются с образованием язв и сероватых корочек. В типичных случаях весь процесс эволюции герпетической сыпи занимает от 15–20 дней, после чего наступает эпителизация. По нашим наблюдениям чаще всего бывают сочетанные поражения входа во влагалище или половых губ с экстрагенитальным поражением промежности, перианальной области, бедер и ягодиц, устья мочеиспускательного канала. При столь типичной картине у 70–90% женщин диагностируется цервицит. Внешний статус шейки матки обычно не изменен, хотя ее поверхность может быть гиперемированной, рыхлой, с эрозиями и гнойным экссудатом. Следует иметь в виду, что объем и разнообразие проявлений интоксикации, клиническая картина и местные изменения гениталий зависят от иммунной компроментированности больной. Обычно первичные проявления ГГ наиболее острые и длительные с типичным продромальным и везикуло-пустулезным периодами с присоединяющимися в 35% случаев дизурическими расстройствами и неврологическими осложнениями. Диагностика не представляет трудности, базируется на клинических симптомах. По нашим наблюдени-

ям первичный ГГ с классической картиной развития встречается у 15–17% больных.

К первичному эпизоду при существующей уже герпетической инфекции мы относим те случаи заболевания, когда первые симптомы проявляются на фоне серопозитивности к ВПГ 2 типа. Симптоматика при этом менее интенсивна, чем при первичном заражении, но более выражена, чем при рецидивирующей форме болезни. По нашим наблюдениям вторичный ГГ встречался у 17–20% больных и сочетался у них с тазовым ганглионевритом у 17%, кондиломатозом вульвы – у 13%, предшествующими белями – у 47%, хламидиозом – у 12%, уреаплазмозом – у 4%, бактериальным вагинитом – у 48%. У 53% больных диагностировался герпетический цервицит, причем он диагностировался ввиду малосимптоматичных проявлений только после вирусологического обследования.

Рецидивирующий генитальный герпес характеризуется более частыми, т.е. 50–75% случаев, рецидивами заболевания в сравнении с обострениями инфекции с экстрагенитальной локализацией. В эту группу мы включали больных с различными проявлениями: от атипичного выделения вируса из цервикального канала без клинических проявлений до очень болезненных сливных изъязвлений с четкими границами (типичное течение). Частота рецидивов не являлась диагностическим критерием. Количество рецидивов было очень индивидуальным, но обычно – 5–8 раз в год. Часто (у 21%) в продромальном периоде за несколько часов до появления высыпаний больные ощущали зуд, жжение, покалывание в фиксированной зоне поражения. Почти у половины больных с РГГ наблюдались ложные предвестники, так как после типичных продромальных симптомов герпетические высыпания не появлялись.

Такое течение РГГ прогностически более благоприятное по сравнению с типичным вариантом, поскольку указывает на достаточно сильный противогерпетический имму-

нитет у этих больных. У пациенток с неполным специфическим иммунитетом или системным иммунодефицитом проявления РГГ были атипичными, так как при этом отсутствовал манифестный признак инфекции – сгруппированные везикулы с эрозивно-язвенными высыпаниями на коже и слизистой больших и малых половых губ, слизистой шейки матки и влагалища, промежности. Это в значительной мере затрудняло своевременную диагностику.

Врач-гинеколог должен помнить, что атипичное течение ГГ характерно для 65% больных с самого начала заболевания. В связи с этим первый эпизод инфекции ретроспективно выявить трудно, а больные длительное время обращаются к врачам (урологам, дерматовенерологам, невропатологам и т.д.) с жалобами на стойкий дискомфорт в урогенитальной области, которые последние относят к болезням невыясненной этиологии, требующим специальных методов обследования для постановки диагноза.

Среди гинекологических больных, страдающих хроническими заболеваниями половых органов, следует выделить группу риска с возможным стертым абортным течением ГГ:

1) пациентки с жалобами на стойкий зуд, жжение в области влагалища, промежности (после исключения кандидоза, хламидиоза, трихомониаза);

2) рецидивирующие бактериально-кандидозные вагиниты, не поддающиеся традиционному лечению;

3) привычное невынашивание беременности (замершая беременность, внутриутробное стигмирование плода);

4) хронические эндометриты, уретриты, не поддающиеся антибактериальной терапии;

5) предраковые заболевания шейки матки.

Как правило, именно у этих больных при вирусологическом обследовании обнаруживается экскреция ВПГ-2 из цервикального канала шейки матки, при этом клинические симптомы (обильные бели, дизурия, болезненная лимфаденопатия) являются абсолютно не характерными для ГГ.

Атипично протекающие формы хронического ГГ имеют наибольшую значимость в плане инфицирования плода. В 70% случаев дети с неонатальным герпесом рождаются от матерей с атипичными или бессимптомными формами инфекции. Смертность от неонатального герпеса составляет 50–70%, здоровыми остаются только 15%.

Частота бессимптомного носительства ВПГ-2 типа колеблется в широких пределах – от 0,7 до 33%. При этой форме заболевания имеет место некая невосприимчивость организма к ВПГ, а реактивация ВПГ-2 происходит без развития симптомов заболевания. Несмотря на то что количество вирусных частиц при этом заболевании значительно меньше, чем при клинически выраженных типах, эта форма болезни имеет важное эпидемиологическое значение, поскольку источником заболевания ГГ могут быть не только больные в острой стадии болезни, но и вирусоносители, при этом наиболее часто резервуаром ВПГ-2 у женщин является канал шейки матки. В этих случаях крайне важно с высокой степенью информативности подтвердить диагноз лабораторными тестами.

Лечение ГГ – серьезная задача, так как нет «уникального» противовирусного лекарства, способного полностью элиминировать вирус из организма, нет четких представлений о патогенезе заболевания. В настоящее время перспективным направлением в терапии хронической рецидивирующей герпетической инфекции является сочетанное применение ацикловирсодержащих препаратов, интерферонов, лечебных вакцин. Комплекс лечебных мероприятий должен быть направлен на подавление репродукции вирусов с усовершенствованием иммунного ответа, так как и острые, и хронические рецидивирующие формы ГГ развиваются на фоне специфического иммунодефицита. Лечение следует проводить с учетом 2 фаз в течении ГГ: 1 – рецидив (острая фаза), 2 – ремиссия (межрецидивная фаза).

При рецидиве следует сочетать в лечении противовирусные химиопрепараты, специфические иммуноглобули-

ны, индукторы интерферона, неспецифическую терапию витаминами группы В, десенсибилизирующие средства, ферменты. Во время ремиссии проводить вакцинотерапию.

К современным противовирусным препаратам относятся валтрекс, фамвир, зовиракс, ацикловир, которые назначаются по 500 мг 2 раза в день до разрешения клинических проявлений. Иммунизацию следует проводить специфическим иммуноглобулином по 3,0 мл, в/м, 1 раз в 5 дней, 5 инъекций курс. Целесообразно использовать интерфероны (высокоактивный человеческий лейкоцитарный, рекомбинантный, реаферон, и др.) и индукторы интерферогенеза (циклоферон, аллокин-альфа, ларифан, ридостин), как в инъекционной форме, так и в форме свечей – интравагинально (виферон, генферон, гиаферон, кипферон и др.) не менее 10 дней. Эффективность местной терапии повышается при использовании лазеротерапии цервикального канала низкочастотным лазером на парах меди, ежедневно не менее 10–15 сеансов. При беременности, осложненной клиническими проявлениями ГГ целесообразно проводить лечение иммуноглобулином путем его внутривенного введения по 25 мл через день, не менее трех инфузий, сочетая с интравагинальным или ректальным введением суппозиториев интерферона 500 000 МЕ), не менее 10 свечей.

В фазу ремиссии следует применять противогерпетическую вакцину «Витагерпавак» (герпетическая культуральная инактивированная сухая), лечебный эффект которой связан со стимуляцией специфических реакций противовирусного иммунитета, восстановлением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и специфической десенсибилизации организма, а, следовательно, предупреждение рецидивов заболевания.

Вакцинация проводится как по стандартной методике (0,2 мл, внутрикожно, 1 раз в 7 дней, 5 инъекций курс), так и с индивидуальным подбором ввиду осложненного течения ГГ (0,2 мл, внутрикожно, 1 раз в 10–20 дней, 5 инъекций

курс). Полученные нами результаты свидетельствуют о формировании длительной (более 6 месяцев) ремиссии у пациенток с часто рецидивирующим генитальным герпесом.

Таким образом, максимальный клинический эффект может быть получен только при этапной рациональной комплексной терапии препаратами с различным механизмом действия, что и позволяет усилить их противовирусную активность, способствуя стойкой клинической ремиссии у пациенток и предотвращению формирования резистентных штаммов ВПГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Захарова Т.П.* Генитальный герпес (обзор) //Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь. – М., 2002. – С. 20–27.
2. *Манухин И.Б., Захарова Т.П.* Клиника, диагностика и лечение генитального герпеса // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. – М.: Медпресс, 2000. – С. 229–240.
3. *Серов В.Н., Тютюник и др.* Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий у женщин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. – № 2. – С. 57–63.
4. *Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И.* Новые возможности терапии сочетанной генитальной вирусной инфекции // Лечащий врач. – 2012. – № 10. – С. 1–3.
5. *Манухин И.Б., Захарова Т.П. и др.* Генитальный герпес // Диагностика и лечение урогенитальных инфекций в акушерстве и гинекологии. – М., 2013. – С. 6–25.
6. *Баринский И.Ф. и др.* Сочетанное применение инактивированной поливакцины против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов «Витагерпавак» и иммуномодулятора «Гиаферон» для эффективной противовирусной терапии генитального герпеса // Клинический вестник. – 2013. – № 2. – С. 155–160.
7. МР 3.3.1.0002–10 Иммунизация вакциной «Витагерпавак» (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов.

**НОВЫЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОЙ
ВАКЦИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
РЕЦИДИВОВ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

*Н.С. Сергеева, А.Л. Тищенко,
Л.Г. Зайцева, Е.В. Нагурская*

*Российский университет дружбы народов (Москва)
ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России
(Москва)*

В настоящее время герпес является одной из наиболее распространенных вирусных инфекций человека. По данным серологических исследований, у 80% взрослого населения земли выявляются антитела к вирусу простого герпеса, и в 6–10% случаев течение герпетической инфекции сопровождается клиническими проявлениями. За последние 10–15 лет в России число зарегистрированных больных генитальным герпесом возросло в 2–2,5 раза, при этом самая высокая заболеваемость отмечается в возрастной группе до 30 лет. Простой герпес на гениталиях занимает одно из ведущих мест среди инфекций, передающихся половым путем, в силу пожизненной персистенции в организме, высокого процента формирования рецидивирующих форм, торпидности к существующим методам лечения. За последние годы в клинической практике значительно увеличилось число больных, страдающих хроническими, часто рецидивирующими герпетическими инфекциями, которые сопровождаются определенными нарушениями иммунного статуса и трудно поддаются лечению. Генитальный герпес пред-

ставляет серьезную медико-социальную проблему у женщин репродуктивного возраста, поскольку при длительном течении инфекции вирус оказывает многостороннее иммуносупрессивное действие. Герпетическая инфекция может приобретать крайне тяжелые формы на фоне снижения иммунитета, в том числе и физиологического, как это происходит во время беременности. Рецидивы герпеса во время беременности могут привести к выкидышам, преждевременным родам, патологии плода и новорожденного. Кроме того, обострения генитального герпеса могут способствовать развитию хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы и увеличивать риск развития рака шейки матки. Инаппаратные и abortивные формы генитального герпеса у женщин не только создают естественный резервуар инфекции в популяции, но и опасны для женщин в репродуктивном периоде, так как чреваты впоследствии осложнениями во время беременности и для новорожденного.

Лечение простого герпеса на гениталиях является по-прежнему актуальной задачей междисциплинарного характера. На сегодняшний день монотерапия ациклическими нуклеозидами во многих случаях не позволяет оптимизировать лечение таким образом, чтобы на длительный период времени у больных сохранялось состояние клинической ремиссии. Ациклические нуклеозиды, иммуностропные препараты и вакцина составляют основу комплексной противогерпетической терапии. Особое место в этом комплексе принадлежит специфической противогерпетической вакцине против вируса герпеса I и II типов. Патогенез герпесвирусной инфекции сложен и не позволяет нам достичь полной элиминации вируса из организма. Особая роль специфической противогерпетической вакцины состоит в комбинации лечебной и профилактической функций в комплексной терапии рецидивирующего герпеса тяжелого течения. Частые рецидивы герпесвирусной инфекции тяжелого течения в области гениталий (более 6 рецидивов в год по клас-

сификации ВОЗ), торпидность к существующим методам лечения определяют необходимость поиска новых подходов к терапии, придания большего значения особенностям формирования локального иммунного ответа на слизистых, а комплексный терапевтический подход в значительной степени повышает клиническую эффективность лечебных мероприятий у больных герпетической инфекцией тяжелого течения.

Развитие иммунного ответа на слизистых оболочках генитального тракта находится под строгим гормональным контролем, что выявляется уже на самые ранние сроки после попадания инфекционного агента на слизистую. Хорошо известна также роль эстрогенов в регуляции Т-клеточного звена иммунного ответа. Мукозная иммунная система нижнего отдела репродуктивного тракта женщины уникальным образом приспособлена для оптимального баланса между бактериями-комменсалами и патогенными микроорганизмами, в том числе вирусами и бактериями, вызывающими ИППП. Эпителиальные клетки вагинального тракта обеспечивают первую линию обороны как при генитальном герпесе, так и при других ИППП. Эти клетки являются не только неотъемлемым компонентом в поддержании естественной резистентности, но также и в индукции адаптивного иммунного ответа, участвуя в презентации антигенов патогенных микроорганизмов.

Разрабатывая методические подходы к возможности применения мукозного варианта специфической противогерпетической вакцины, мы основывались на экспериментальных данных. Эти результаты явились предпосылкой для изучения маркеров ранней фазы противовирусной защиты во влагалище на разных стадиях менструального цикла. Исследование этих маркеров было важно для понимания особенностей развития локального иммунного ответа в месте внедрения вируса на слизистых генитального тракта. Важным маркером функциональной активности вагинальных

клеток являлся в нашей работе уровень лизосомного протеолитического фермента катепсина Д, относящегося к природным факторам естественного иммунитета. Известно, что в регуляции иммунного ответа важную роль играют лизосомальные протеазы и цитокины. Лизосомальные протеазы, к числу которых относится и катепсин Д, участвуют в катаболизме белков в лизосомах, апоптозе лимфоидных и опухолевых клеток, раневом заживлении, активации прогормонов и проэнзимов, и наконец, играют ключевую роль в иммунном ответе, участвуя в процессировании и презентации антигенов. Одним из условий обеспечения антигенной презентации является контроль протеазной активности провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. С другой стороны, было показано, что катепсины могут напрямую активировать или подавлять некоторые цитокины. Уровень лизосомального протеолитического фермента катепсина Д находится также под строгим гормональным контролем.

Ранее на экспериментальных моделях было показано, что стадии эструс-цикла и обработка половыми гормонами (эстрадиолом и прогестероном) влияют как на индукторное, так и на эффекторное звено иммунного ответа в генитальном тракте, в том числе на такие параметры иммунной защиты, как презентация антигена, уровни IgA и IgG, транспорт IgA, а также на устойчивость к инфекциям. Таким образом, мышинная модель выявила важность такого нативного фактора естественной защиты вагинальных клеток, как активность лизосомального протеолитического фермента катепсина Д. Другим значимым показателем функционального потенциала вагинальных клеток была их способность к захвату антигена. Также было отмечено, что уровни активности катепсина Д и активности лизосомного аппарата в вагинальных фагоцитирующих клетках чувствительной и резистентной к ВПГ-2 линий мышей на ранние сроки после их интравагинального заражения ВПГ-2 значительно различаются.

Таким образом, получив клетки вагинальных смывов здоровых женщин на разных стадиях менструального цикла, было отмечено, что уровень активности катепсина Д четко коррелировал с динамикой изменения эстрогена/прогестерона в крови, и имел разные значения в прогестероновую и эстрогеновую фазы, а при некоторых заболеваниях женского репродуктивного тракта, в том числе при ВПГ-инфицировании, являлся маркером патологического процесса в вагине.

При разработке подхода к применению мукозной вакцины мы определяли не только уровень активности лизосомального фермента катепсина Д, а также уровень фагоцитоза и индекс активности в течение менструального цикла. Эти факторы четко коррелируют с динамикой изменения уровня эстрогена и прогестерона в течение менструального цикла. Мы выявили максимальный уровень активности лизосомального фермента в прогестероновую фазу менструального цикла. При наличии инфекций передающихся половым путем в прогестеронной фазе, мы наблюдали резкое повышение активности катепсина Д, поэтому использовали этот показатель в качестве маркера уровня защиты на слизистых уrogenитального тракта, а в дальнейшем и как критерий для возможной мукозной вакцинации.

В нашей работе мы проводили лечение и вакцинацию 40 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с рецидивирующим генитальным герпесом тяжелого течения (более 6 рецидивов в год). Все больные получали комплексную терапию, включающую ацикловир, гиаферон и специфическую вакцину против герпеса «Витагерпавак» и были разделены на 2 группы в зависимости от вида применяемой вакцины. Вакцина «Витагерпавак» представляет собой лиофилизированный инактивированный антиген вируса простого герпеса 1 и 2 типов, выращенного на перевиваемой линии клеток VERO B. 1 группа, состоящая из 20 женщин получила противогерпетическую вакцину в стандартном виде

согласно инструкции в виде курса из 5 внутривенных инъекций с интервалом в 7 дней не ранее чем через 7 дней после разрешения клинических проявлений, другая группа – в виде раствора для местного применения (орошение на слизистой влагалища) в течение 3 менструальных циклов. Для вагинального орошения использовали трехкратную дозу вакцины. Перед вакцинацией обеим группам проводили курс противорецидивной терапии препаратом Гиаферон в свечах в течение 7 дней. Каждой пациентке из 2-ой группы проводили исследование уровня активности лизосомального фермента катепсина Д на 19–22 день менструального цикла в зависимости от индивидуальной продолжительности менструального цикла. Уровень активности катепсина Д являлся ключевым параметром для осуществления вакцинации или отмены данной процедуры. Оценку эффективности применения вакцины проводили по наличию или отсутствию рецидивов простого герпеса на гениталиях в течение 6 месяцев после последней вакцинации (опросник, ПЦР-диагностика и клинический осмотр).

В результате проведенной терапии мы обнаружили клиническое улучшение течения заболевания у обеих групп, а именно – снижение или исчезновение рецидивов простого герпеса, улучшение качества жизни и отрицательный результат ПЦР на вирус герпеса I и II типов. Во время всего периода наблюдения пациенты с обострениями герпетической инфекции отмечали уменьшение болевого синдрома, уменьшение количества элементов сыпи, отсутствие продромального периода. Оценка качества жизни показала значительное улучшение в 1 группе – у 14 пациентов, во 2 группе – у 18 пациентов, умеренное улучшение у 6 и 2 пациентов соответственно. Полное отсутствие рецидивов заболевания и отрицательный ПЦР тест отмечали у 11 пациентов, снижение числа рецидивов у 10, отсутствие эффекта у 1 пациента в первой группе, во второй группе 16, 4 и 0 соответственно. Пациенты обеих групп не отмечали каких либо значимых

нежелательных реакций во время периода вакцинации, а также появления реакций местного или общего характера после применения вакцины Витагерпавак.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение мукозной вакцины является более эффективным и безопасным методом в сравнении со стандартной инъекционной формой. Для повышения эффективности применения вакцины у больных с рецидивирующим генитальным герпесом тяжелого течения необходима предварительная противорецидивная терапия с использованием ацикловирсодержащих (Ацикловир) иммуномодулирующих препаратов интерферонового ряда (Гиаферон), что помогает обеспечить необходимые условия для начала вакцинации. Местное применение специфической противогерпетической вакцины «Витагерпавак» способствует уменьшению частоты и сроков рецидивов заболевания в большем проценте случаев в сравнении с инъекционной формой, а также способствует улучшению качества жизни пациентов.

Подводя итог, можно сказать, что для лечения генитального герпеса тяжелого течения у женщин репродуктивного возраста важно понимание особенностей развития локального иммунного ответа на слизистой влагалища в месте внедрения патогенов. Для использования метода мукозной интравагинальной вакцинации, необходимо учитывать особенности иммунного ответа в различные фазы менструального цикла. Поэтому изучение ключевых маркеров, отражающих функциональный потенциал пула клеток вагинального смыва женщин в зависимости от гормонального фона, является необходимым условием успешной терапии и иммунизации. Баланс маркеров ранней фазы противовирусной защиты может определять степень деградации вируса клеткой и, в конечном счете, уровень неспецифической противовирусной защиты в вагине. Комплексная терапия рецидивов простого герпеса на гениталиях может содержать все патогенетически обусловленные компоненты с примени-

ем специфической противогерпетической вакцины на заключительном этапе. Применение мукозной формы специфической антигерпетической вакцины Витагерпавак у женщин репродуктивного возраста в прогестероновой фазе менструального цикла с учетом показателей активности лизосомального фермента катепсина Д является более обоснованной и эффективной с иммунологической точки зрения в сравнении с инъекционным аналогом

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нагурская Е.В., Зайцева Л.Г., Кобец Н.В. и др.* Особенности функционального состояния перитонеальных макрофагов мышей чувствительной и устойчивой линий при интравагинальном заражении вирусом простого герпеса типа 2 и мукозальной вакцинации // Бюлл. exper. биол. – 2008. – № 2. – С. 196–200.

2. *Сергеева Н.С., Самойленко И.И., Зайцева Л.Г., Киреева И.В., Нагурская Е.В.* Гормональная регуляция продукции катепсина Д и уровня фагоцитоза в клетках вагинального смыва женщин // Клиническая дерматовенерология. – 2010. – № 6.

3. *Зайцева Л.Г., Сергеева Н.С., Шапошникова Г.М., Киреева И.В., Самойленко И.И., Семенова Е.Н., Нагурская Е.В.* Уровень цитокинов в различные фазы менструального цикла в вагинальных секретах здоровых и ВПГ-инфицированных женщин // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 5. – С. 26–29.

4. *Зайцева Л.Г., Сергеева Н.С., Киреева И.В., Шапошникова Г.М., Бехало В.А., Тищенко А.Л., Нагурская Е.В.* Катепсин Д и противовоспалительные цитокины – показатели сбалансированности мукозного иммунного ответа в вагине в норме и при инфицировании вирусом простого герпеса типа 2 (ВПГ-2) // Аллергология и иммунология. – 2013. – № 1.

5. *Cerciat M., Unkila M., Garcia-Segura L.M. et al.* Selective estrogen receptor modulators decrease the production of interleukine-6 and interferon-gamma-inducible protein-10 by astrocytes exposed to inflammatory // *Glia*. – 2010. – № 58 (1). – P. 93–102.

6. *Wira C.R., Rossoll R.M., Kaushic Ch.* Antigen-Presentating cells in the Female Reproductive tract: Influence of Estradiol on Anti-

gen Presentation by Vaginal Cells // *Endocrinology*. – 2000. – № 141 (8). – P. 2877–2885.

7. *Couper K.N., Blount D.G., Riley E.M.* Il-10: The Master Regulator of Immunity to Infection // *The Journal of Immunology*. – 2008. – № 180. – P. 5771–5777.

8. *Colbert J.D., Matthews S.P., Milleer G., Watts C.* Diverse regulatory roles for lysosomal proteases in the immune response // *Eur. J. Immunol.* – 2009. – № 39. – P. 2955–2965.

9. *Ellermann-Eriksen S.* Macrophages and cytokines in early defence against herpes simplex virus // *Virology journal*. – 2005. – № 2. – P. 59–89.

**ВЛИЯНИЕ СВЕЧЕВОЙ ФОРМЫ
ВАКЦИНЫ «ВИТАГЕРПАВАК»
НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА
У БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ**

Ф.Р. Махмудов, И.Ф. Баринский

*ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России
(Москва)
Азербайджанский медицинский университет
(Баку, Азербайджан)*

Герпетическая инфекция является одной из наиболее распространенных вирусных инфекций человека: у 90% взрослых людей в сыворотке крови выявляют антитела к вирусу простого герпеса ВПГ-1, у 73% – к ВПГ-2, который чаще всего вызывает развитие генитального герпеса [2; 4; 5]. Герпетическая инфекция при всей ее тяжести является одним из немногих вирусных заболеваний, при которых успешно применяются вакцины, направленные на активацию и модуляцию реакций иммунитета [1; 3].

На основе коммерческой культуральной сухой вакцины «Витагерпавак», используемой для внутрикожного введения, нами была создана ее свечевая форма по оригинальной прописи. Программой настоящего исследования предусматривалось определение влияния свечевой формы вакцины «Витагерпавак» на иммунологические показатели больных генитальным герпесом в процессе вакцинотерапии.

Материал и методы исследования. Испытуемая вакцина представляет собой цельновирионную, очищенную от примесей инактивированную формалином, культуральную вакцину в виде свечей, предназначенную для использования

в качестве иммунобиологического препарата для профилактики и лечения различных форм герпесвирусной инфекции. Препарат характеризуется отсутствием контаминации микоплазмами, бактериологическими агентами.

Свечевая форма герпетической вакцины в жировой основе содержит: в 1 свече 3 дозы лиофилизированной вакцины, гиалуриновая кислота в качестве индуктора иммунитета.

Для решения вопроса о широком внедрении в медицинскую практику свечевой формы герпетической вакцины «Витагерпавак» нами в программу исследования были включены 18 больных рецидивирующим генитальным герпесом. Пациенты получали свечевую форму вакцины согласно инструкции по применению (по 2 суппозитории ректально в течение 5 дней).

Фенотипический состав лимфоцитов периферической крови оценивали по наличию мембранных дифференцировочных и активационных антигенов методом непрямой иммунофлюоресценции. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) оценивали методом осаждения полиэтиленгликолем (молекулярная масса 6000) 3 и 4% экспресс-турбометрическим методом, основанным на свойстве полиэтиленгликоля различных концентраций неспецифически преципитировать комплексы антиген-антитело и изменении поглощения света при прохождении его через преципитат. Динамику общих иммуноглобулинов классов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии с помощью диагностических тест-наборов. Количественное содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем («Протеиновый контур», Россия).

Контрольную группу составили 60 практически здоровых мужчин с неотягощенным дерматологическим анамнезом.

Материалы исследования обрабатывали методами непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни–

Вилкоксона) с использованием прикладных статистических программ, входящих в пакет Microsoft Excel 2000. Для графического отображения результатов применяли программу «Microsoft Excel XP™».

Результаты и обсуждения. Анализ результатов изучения иммунного статуса у больных, получавших лечение свечевой формой вакцины «Витагерпавак», приведен в табл. 1.

После проведения вакцинотерапии свечевой формой вакцины «Витагерпавак» у больных рецидивирующим генитальным герпесом наблюдались изменения в ряде показателей как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. При этом достоверно повышалось содержание CD3⁺-лимфоцитов (47,2% после лечения и 39,5% до лечения $p < 0,05$), CD16⁺-лимфоцитов (11,4% после лечения и 8,5% до лечения, $p < 0,05$) и сывороточного IgM (1,26 г/л после лечения и 0,97 г/л до лечения, $p < 0,05$). Применение свечевой формы вакцины «Витагерпавак» у больных с клиническими проявлениями герпесвирусной инфекции также привело к дальнейшему повышению иммунорегуляторного индекса (ИРИ) по сравнению с исходными показателями (1,06 ед. до лечения и 1,21 ед. после лечения, $p < 0,05$). Вместе с тем значения указанных показателей не приближались к данным контрольной группы ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев после проведенного лечения динамика изменений иммунных параметров носила еще более выраженный характер. Так, достоверно повышалось содержание относительного количества CD4⁺-лимфоцитов (46,6% после лечения и 31,0% до лечения, $p < 0,05$) и снижался уровень IgA (2,27 г/л после лечения и 2,50 г/л до лечения, $p < 0,05$), IgG (12,82 г/л после лечения и 16,26 г/л до лечения, $p < 0,05$) и ЦИК (65,8 опт. ед. после лечения и 82,3 опт. ед. до лечения, $p < 0,05$).

Аналогичные изменения прослеживались в динамике параметров цитокинового статуса у больных рецидивирующим генитальным герпесом, вакцинированных свечевой

Таблица 1

**Динамика показателей иммунного статуса
у больных рецидивирующим генитальным герпесом
при вакцинации свечевой формой вакцины «Витагерпавак»**

Показатели	Больные (n = 18)			Конт- роль (n = 60)
	до лечения	после вакцино- терапии	через 6 мес. после вак- ци- нотерапии	
1	2	3	4	5
Т-лимфоциты, % CD3 ⁺	39,5 (38,3–40,7)*	47,2 (44,3– 50,1)*#	56,9 (53,4–60,4)#	66,5 (62,8– 70,2)
Т-хелперы, % CD4 ⁺	31,0 (29,6–32,4)*	35,7 (32,2– 39,2)*	46,6 (41,8–51,5)#	46,4 (43,4– 49,4)
Т-супрессоры/ цитотоксичес- кие лимфоци- ты, % CD8 ⁺	29,2 (28,5–29,9)	29,7 (26,1–33,3)	28,0 (26,6–29,4)	29,5 (26,7– 32,3)
ИРИ, ед. CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,06 (1,03–1,08)*	1,21 (1,17– 1,25)*#	1,65 (1,57–1,75)#	1,57 (1,52– 1,62)
Т-лимфоциты/ киллеры, % CD16 ⁺	8,5 (7,7–9,3)*	11,4 (9,6–13,2)*#	13,4 (10,0–16,8)*#	17,0 (15,6– 18,7)
В-лимфоциты (CD22 ⁺), %	25,1 (24,5–25,7)*	25,5 (21,4– 29,6)*	21,5 (29,1–22,9)	20,1 (18,5– 21,7)
IgA, г/л	2,50 (2,35–2,65)*	2,41 (2,28– 2,54)*	2,27 (2,18–2,36)#	2,24 (2,11– 2,37)
IgM, г/л	0,97 (0,81–1,07)*	1,26 (1,20– 1,32)*#	1,61 (1,55–1,67)*#	1,76 (1,68– 1,84)

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
IgG, г/л	16,26 (15,56– 16,97)*	14,65 (13,54– 15,76)*	12,82 (12,14– 13,51)#	12,55 (12,34– 12,76)
ЦИК, опт. ед.	82,3 (77,4–87,1)*	71,1 (65,3–76,9)	65,8 (60,5–69,1)#	64,8 (60,0– 69,6)

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$); # – различия достоверны по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$).

формой «Витагерпавак». При изучении цитокинов в сыворотке крови было установлено, что у больных генитальной герпесвирусной инфекцией непосредственно сразу после проведения вакцинотерапии имело место снижение продукции ИЛ-1 β в 1,7 раза (221,5 пг/мл против 391,9 пг/мл до лечения, $p < 0,05$); ИЛ-2 в 1,3 раза (84,0 пг/мл против 110,3 до лечения, $p < 0,05$); ИЛ-4 в 1,8 раза (106,7 пг/мл против 195,7 пг/мл до лечения, $p < 0,05$); ИЛ-6 в 1,5 раза (52,7 пг/мл против 83,1 пг/мл до лечения, а также повышение уровня ИФН γ в 1,4 раза (49,5 пг/мл против 33,5 пг/мл до лечения, $p < 0,05$).

По прошествии 6 месяцев с момента проведения вакцинотерапии изменения в цитокиновом статусе также носили выраженную положительную направленность.

Таким образом, одним из методов лечения и профилактики генитальной герпесвирусной инфекции является вакцинация современным вакцинным препаратом «Витагерпавак», свечевая форма которого по результатам нашего исследования обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баринский И.Ф., Каспаров И.А., Лазаренко А.А. и др.* Терапевтические действия вакцины как средство иммунокоррекции при хронических вирусных инфекциях // *Иммунология*. – 2003. – Т. 24. – № 6. – С. 356–359.
2. *Баринский И.Ф., Самойленко И.И., Зайцев А.В., Махмудов Ф.Р.* Комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции // *Герпес. Приложение к Рос. журн. кожн. и венерич. Болезней*. – 2006. – № 1. – С. 43–47.
3. *Гусейнова З.К., Алиева П.М., Егорова Н.Б.* Вакцина ВП-4 в лечении больных герпесом // *Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: сб. науч. работ*. – М., 1998. – С. 155–157.
4. *Исаков В.А., Сельков С.А., Моштова Л.К., Чернакова Г.М.* Современная терапия герпесвирусных инфекций. Руководство для врачей. – СПб, 2004.
5. *Семенова Т.Б.* Простой герпес. Клиника, диагностика, лечение, профилактика: автореф. дис. ... д.м.н. – М., 2000. – 48 с.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Л.М. Алимбарова

*ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России
(Москва)*

Герпесвирусная инфекция (ГИ) является одним из наиболее распространенных и социально-значимых инфекционных заболеваний человека. Возбудителем болезни является вирус простого герпеса (ВПГ) – ДНК-содержащий вирус семейства Herpesviridae. Выделяют два серотипа вируса простого герпеса: ВПГ-1 типа и ВПГ-2 типа. В России одним или несколькими серотипами ВПГ инфицировано около 80% населения [1; 4].

ГИ является антропонозной инфекцией, источником которой являются вирусоносители и больные с явными, стертыми или бессимптомными формами заболевания. В настоящее время отмечается быстрый рост распространенности ГИ, причиной которого являются высокая восприимчивость всех возрастных групп населения к ВПГ и биологические особенности возбудителя: легкость механизма передачи вируса в популяции, пантропность, склонность к персистенции. Длительная персистенция вируса в организме человека вызывает подавление функциональной активности различных звеньев иммунной системы и способствует формированию вторичного иммунодефицитного состояния, индуцирующего хронизацию болезни с рецидивирующим течением. При этом иммунодефицит может быть не только результатом длительного взаимодействия вируса с макроорганизмом, но и фактором, приводящим к реактивации ви-

руса. Следует отметить, что реактивация латентного вируса возникает на фоне триггерных факторов, индивидуальных для каждого больного. К факторам, способствующим манифестации ГИ, относятся: переохлаждение, перегревание, гиперинсоляция, нервно-эмоциональный стресс, медицинские и косметологические манипуляции. Фоновые и сопутствующие эндокринные, онкологические, инфекционные заболевания, прием иммунодепрессантов также могут быть причиной периодически возникающих рецидивов. Рецидивирующая форма заболевания наблюдается в среднем у 12–25% инфицированных людей.

Вирусы простого герпеса способны вызывать у человека поражение как отдельных органов и систем, так и развитие системных заболеваний [4]. Основными клиническими формами ГИ являются: герпетическое поражение слизистых оболочек и кожных покровов (стоматит, фарингит, герпес губ, лица, рук), глаз (кератит), урогенитальных органов (генитальный герпес, уретрит, цервицит), внутренних органов (эзофагит, гепатит, гломерулонефрит), центральной и периферической нервных систем (менингит, энцефалит). Наиболее частыми формами ГИ являются поражения слизистых оболочек и кожных покровов различной локализации, типичным проявлением которых является возникновение на фоне ограниченного отека и гиперемии сгруппированных везикул с прозрачным серозным содержимым. Высыпаниям, как правило, предшествуют симптомы-предвестники: субъективные ощущения жжения, зуда, болезненности в месте будущих высыпаний. Часто наряду с локальными отмечаются системные симптомы: повышение температуры тела, головная боль, слабость, миалгии, регионарный лимфаденит. В России герпетическое поражение кожи встречается у 15% населения, генитальный герпес – у 6–10% взрослых [4].

Клиническая картина ГИ может значительно варьировать в зависимости от серотипа вируса, от механизма зара-

жения, локализации патологического процесса и его распространенности, возраста больных, их преморбидного фона, состояния иммунитета. ГИ может протекать в острой, иннапарантной, латентной и хронической формах. У 30% инфицированных людей заболевание протекает в субклинической или атипичной формах. При этом именно пациенты с атипичным течением заболевания или асимптомным выделением вируса являются основным резервуаром инфекции.

При снижении иммунореактивности организма, особенно у лиц с дефектами в клеточном звене, ВПГ-1, ВПГ-2 могут выступать в качестве вирусов-оппортунистов, приводя к развитию генерализованной или диссеминированной форм заболевания, с необычными клиническими проявлениями, длительным и тяжелым течением, а также к летальному исходу.

В свете выше изложенного понятен интерес практических врачей к проблеме рациональной терапии ГИ. Тактика терапии ГИ направлена на купирование клинических симптомов заболевания, устранение субъективных ощущений, сокращение продолжительности рецидива и экскреции вируса, профилактику рецидивов, предупреждение передачи возбудителя инфекции, коррекцию иммунитета. При лечении ГИ используют лекарственные средства с различным механизмом действия и профилем активности, воздействующие на возбудитель болезни (этиотропная терапия) и на макроорганизм (патогенетическая, иммунокорректирующая и симптоматическая терапия) [3; 4]. При назначении препаратов учитывают патогенетические особенности, форму, фазу, тяжесть заболевания, сроки проведения терапии, состояние иммунитета у больного. В зависимости от конкретной клинической ситуации применяют различные схемы лечения (эпизодическое лечение, длительное супрессивное лечение, комплексное лечение).

Этиотропная терапия ГИ предусматривает применение противовирусных препаратов, обладающих прямым проти-

вовирусным действием и нарушающих различные фазы репродукции вируса [2; 4]. К основным этиотропным средствам для лечения ГИ относятся близкие по структуре препараты из группы ациклических нуклеозидов – ацикловир (АЦВ) и его производные – валацикловир (Валтрекс), пенцикловир и фамцикловир (Фамвир) [1]. АЦВ – синтетический аналог дезоксигуанозина, является родоначальником этиотропных противогерпетических препаратов – блокаторов синтеза вирусной ДНК. Все аналоги нуклеозидов имеют сравнимый механизм действия и клиническую эффективность, ингибируют синтез ДНК у вирусов герпеса, находящихся в стадии репродукции, но не действуют на вирусы, находящиеся в латентном состоянии; обладают очень низкой токсичностью, так как не действуют на ДНК-полимеразу клеток человека и неактивны в здоровых клетках. Применение этиотропных препаратов предусматривает либо их эпизодическое назначение коротким курсом (5–10 дней) при манифестации вируса, либо ежедневный прием в течение нескольких месяцев или лет, предотвращающий развитие рецидивов. Общим недостатком ациклических нуклеозидов является их неспособность полностью элиминировать вирус из организма, предотвращать рецидивы заболевания и инфицирование родственными или новым типом вируса, корректировать показатели иммунитета. Нельзя не сказать, о появлении штаммов ВПГ, резистентных к АЦВ.

В литературе имеются противоречивые данные относительно уровня резистентности ВПГ к этиотропным препаратам. По данным исследований, проведенных в Англии и США у иммунокомпетентных пациентов (с рецидивирующим ГГ, кератитом, генерализованной ГИ), получавших АЦВ эпизодически, уровень резистентности изолятов ВПГ к АЦВ составляет 0,1–6,4%. Относительно высокий уровень резистентности к АЦВ установлен у изолятов ВПГ-1 [5; 6]. У иммунокомпетентных лиц, получавших АЦВ повторно или в режиме длительной профилактической или иммуно-

супрессивной терапии, уровень резистентности выше и составляет 6,0–17,0%, у лиц с умеренной степенью иммунодефицита – 3,5–10%, у ВИЧ-положительных пациентов – 3,5–17,0%; у реципиентов органов и тканей – 2,5–10,0%, у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток – 4,1–36,0%. В большинстве клинических АЦВ-резистентных изолятов, полученных от больных с разными формами ГИ, обнаруживается относительный дефицит вирусной тимидинкиназы, либо нарушение структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы [5; 6].

Среди ингибиторов с иным механизмом действия следует упомянуть фоскарнет – аналог пирофосфатов; алпизарин – ингибитор растительного происхождения на основе мангиферина вещества ксантоновой природы, получаемого из листьев манго; аллокинальфа (алломедин) – синтетический аналог цитокинподобного пептида аллокина, полученного из насекомых.

Иммунокорректирующая терапия ГИ и профилактика рецидивов заболевания предусматривает использование препаратов, относящихся к разным фармакологическим группам, в том числе тимусного (Т-активин, тималин) и костномозгового (миелопид) происхождения, синтетических аналогов эндогенных веществ (иммунофан). В комплексной терапии ГИ широкое применение получили интерфероны (ИФН) и индукторы эндогенного интерферона, действие которых направлено на активацию естественного иммунитета, системы цитокинов, фагоцитоза [3; 4]. Применение ИФН и его индукторов показано как при сдвигах в системе иммунитета в целом, так и при нарушениях механизмов местного иммунитета. Необходимо отметить, что природный (человеческий лейкоцитарный ИФН) и рекомбинантный ИФН (человеческий ИФН-альфа-2b – реферон, риальдерон) наряду с иммуномодулирующей активностью обладают выраженной противовирусной активностью. ИФН оказывает противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистент-

ности к вирусам и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на ингибцию репродукции вирусов внутри клеток или уничтожение инфицированных вирусом клеток. Системное применение препаратов ИФН сопровождается развитием резистентности к применяемым дозам и рядом побочных эффектов, ограничивающих их применение. Лишены вышеперечисленных недостатков индукторы ИФН, типичными представителями которых являются: природные полимеры дс-РНК – ридостин, ларифан (мазь, р-р для п/к введения), низкомолекулярные природные растительные полифенолы (кагоцел, мегасин), синтетические высокомолекулярные полимеры (полудан), синтетические низкомолекулярные флюореноны – циклоферон, неовир, амиксин и др. Имея основные свойства ИФН, индукторы не обладают антигенностью, даже при однократном введении обеспечивают длительную циркуляцию синтезированных цитокинов на терапевтическом уровне. Стимулированный синтез эндогенного ИФН не вызывает гиперинтерферонемии и связанных с ней побочных эффектов. Возможно использование ИФН и его индукторов в виде инстилляций, инъекций, суппозиторий, мази.

ИНФ и его индукторы хорошо сочетаются с противовирусными химиопрепаратами, иммуномодуляторами, вакцинами. Многочисленными исследованиями, выполненными в ведущих научных центрах России и за рубежом, было показано, что сочетанное применение ИФН и его индукторов с АЦВ, вакцинами приводит к синергидному и потенцирующему эффекту.

В терапии ГИ могут применяться специфические гамма- и иммуноглобулины: препараты человеческого нормального иммуноглобулина, высокотитражные сывороточные иммуноглобулины, иммуноглобулины для внутривенного введения (интраглобин, пентаглобин), свечевые формы иммуноглобулинов (КИП). Следует отметить, что в настоящее время препараты иммуноглобулинов относят к группе этиотропных средств.

Для профилактики рецидивов применяются специфические вакцинные препараты. Одним из таких препаратов является инактивированная культуральная дивакцина Витагерпавак («Фирма «ВИТАФАРМА», г.Москва), предназначенная для системного курсового в/к введения для профилактики рецидивов ГИ, обусловленной вирусами простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов. Вакцинацию с помощью вакцины «Витагерпавак» проводят пациентам в фазу ремиссии (пятикратно, с интервалом в 10 дней, по 0,2 мл в/к), ревакцинацию через 6 месяцев. Анализ эффективности применения вакцины «Витагерпавак», проведенный в амбулаторно-поликлинических условиях у 54 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет, в том числе у 27 больных с генитальным герпесом (ГГ) и у 27 больных с другими формами ГИ, показал достоверное снижение числа и продолжительности рецидивов, а также удлинение сроков ремиссии на фоне вакцинации у 87% больных. Полное отсутствие рецидивов было отмечено у 45% больных. Изучение реакций Т-клеточного иммунитета у вакцинируемых в разные сроки до и после вакцинации показало увеличение уровня специфической Т-киллерной активности лимфоцитов и активности НК – клеток в среднем в 3 раза более чем у 67% больных на фоне неизменно высокого уровня В-клеточных реакций. Применение вакцины Витагерпавак сопровождалось значительным иммунокорректирующим эффектом, приводящим к снижению степени иммунных расстройств с 3-й и 2-й степени до 1-й степени. После окончания вакцинации у всех больных отмечено прекращение вирусемии по данным ПЦР. Эффективность и безопасность ее использования в терапии рецидивирующих форм простого герпеса с поражением кожи и слизистых оболочек подтверждается также и другими исследователями.

С целью повышения эффективности вакцинации возможно применение вакцины с индукторами ИФН (полуданом, циклофероном, амиксином), препаратами ИФН (гиа-

фероном). Комбинированная терапия экономически доступна практически для всех пациентов.

Патогенетическая и симптоматическая терапия ГИ направлена на восстановление нарушенных функций организма и профилактику осложнений. При необходимости в схему лечения включают применение анальгетических, противовоспалительных, жаро-понижающих, антигистаминных средств, витаминных, ферментных препаратов, пробиотиков (ацилакт, бифидумбактерин), растительных адаптогенов с учетом возраста больных и характера сопутствующих заболеваний.

Таким образом, широкий спектр лекарственных средств позволяет проводить комплексное лечение больных с ГИ по современным, рациональным и индивидуализированным схемам, повышая приверженность пациентов к терапии и улучшая показатели качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздрава РФ. – URL: www.mednet.ru
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний передаваемых половым путем // Медицинская литература. – 2006. – № 272.
3. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. – СПб: СпецЛит, 2006.
5. Bacon T.H., Levin M.J., Leary J.J. et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – № 16. – P. 114–128.
6. Agut H., Boutolleau D., Deback C. et al. Testing the susceptibility of human herpesviruses to antivirals // Future Microbiol. – 2009. – № 4. – P. 1111–1123.

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
СВЕЧЕВОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА
С ВЫСОКИМИ ТИТРАМИ АНТИТЕЛ
К ВИРУСАМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 1 И 2 ТИПОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

*А.А. Лазаренко, Л.М. Алимбарова,
Э.Ю. Мордвинцева, И.Ф. Баринский*

*ФНИЦ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ (Москва)
ФИРМА «ВИТАФАРМА (Москва)*

Герпесвирусная инфекция (ГИ), обусловленная вирусами простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, ВПГ-2) является актуальной проблемой здравоохранения [1]. Терапия ГИ представляет большие трудности, несмотря на обширный арсенал терапевтических средств. Этиотропная терапия, к которой в настоящее время относят использование как химиопрепаратов, так и специфических иммуноглобулинов – антител к антигенам возбудителей ГИ (ВПГ-1, ВПГ-2), является одним из эффективных направлений лечения ГИ [1–3].

Иммуноглобулинотерапия, как иммунотерапевтический подход к лечению ГИ, имеет ряд преимуществ по сравнению с химиотерапией и другими лекарственными средствами, что подтверждается данными ряда отечественных и зарубежных авторов [2; 4; 5].

Однако в клинической практике при лечении ГИ использование иммуноглобулинов остается до конца не востребованным, что обусловлено рядом причин, основными

из которых являются: ограниченный опыт применения данных препаратов врачами общей практики, фобия перед иммуноглобулинами, как потенциально опасным средством, вызывающим при внутривенном введении побочные эффекты, а также широкое использование при лечении ГИ химиопрепаратов – синтетических аналогов пуриновых нуклеозидов [1; 6; 7]. Следует отметить, что иммуноглобулины обычно хорошо переносятся, нежелательные реакции регистрируются лишь у 1–15% пациентов [8; 9].

В связи с постоянно регистрируемым ростом иммунодефицитных состояний, появлением резистентности микроорганизмов к химиопрепаратам, а также наличием противопоказаний для лечения с использованием АЦВ у беременных в 1–2 триместрах беременности, отношение к препаратам иммуноглобулинов, коренным образом меняется, о чем свидетельствуют работы отечественных и зарубежных исследователей [2; 3; 7; 10; 11] по применению иммуноглобулинов для лечения активной ГИ у иммунокомпрометированных пациентов; у беременных женщин с целью снижения риска антенатальной передачи вируса и поражения плода; для лечения активной ГИ у новорожденных и детей раннего возраста; для профилактики манифестации заболевания у инфицированных больных в трансплантологии.

В РФ используют препараты нормального иммуноглобулина для внутривенного и внутримышечного введения, иммуноглобулины с повышенными титрами к специфическим возбудителям для внутривенного введения, а также комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), применяющийся для лечения бактериальных и вирусных заболеваний ЖКТ, а в свечевых формах – вагинально или ректально при лечении ОРВИ и заболеваний урогенитального тракта [12]. В связи с этим целью данной работы была разработка технологии получения свечевой формы препарата для лечения ГИ, содержащей иммуноглобулины доноров с высоким уровнем вируснейтрализующих антител к ВПГ 1 и 2 типов.

Материалы и методы. В работе использовали: штамм ВПГ-1 «УС» (Herpes simplex virus type 1) и штамм ВПГ-2 «ВН» (Herpes simplex virus type 2) типов, полученные из Государственной коллекции вирусов ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ. Вирусы культивировали на монослое клеток VERO. Специфическую инфекционную активность штаммов ВПГ определяли по наличию ЦПД вируса в клетках VERO и выражали в lg ТЦД₅₀ в 1 мл.

Объектами исследования являлись лабораторные животные, характеристика которых представлена в табл. 1. Все манипуляции с зоологическими объектами осуществляли при строгом соблюдении правил, предписанных для работ с экспериментальными животными.

Таблица 1

Животные, использованные в экспериментах

Вид животных	Порода, линия, генотип	Пол	Возраст (дней, мес., лет)	Вес (живая масса)	Источник получения
Белые крысы	Аутбредные	♂	5–7 нед.	100–120 г	Питомник «Столбовая»
Морские свинки	Аутбредные	♂	3–4 мес.	250–300 г	Питомник «Столбовая»
Кролики	Шиншилла	♂	12–24 нед.	2,5–3,0 кг	Питомник «Апрелевка»
Белые мыши	Аутбредные	♂	2–3 нед.	10–12 г	Питомник «Столбовая»
Белые мыши	Аутбредные	♂	3–4 нед.	18–20 г	Питомник «Столбовая»

Дизайн исследования:

1) отбор гаммаглобулинов с высоким титром антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в иммуноферментном тесте;

2) определение уровня вируснейтрализующих антител в отобранных сериях гаммаглобулинов в опытах на культуре ткани и животных;

3) лиофилизация иммуноглобулинов;

4) разработка свечевой формы препарата, содержащей гаммаглобулины доноров с высоким уровнем вируснейтрализующих антител к ВПГ-1 и ВПГ-2;

5) изучение сохранности активности вируснейтрализующих антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в свечевой форме препарата. Опыты повторяли трехкратно.

В работе использовали 150 экспериментально-производственных образцов нормальных иммуноглобулинов человека, полученных от доноров плазмы, не вакцинированных герпетической вакциной («Микроген» МЗ РФ («Имунопрепарат», Уфа); станция переливания крови ФМБА (Москва). Экспериментально-производственные образцы иммуноглобулина получены методом многостадийного низкотемпературного этанольного фракционирования белков плазмы по Кону и проверены в соответствии с международными требованиями [11; 13; 14], требованиями нормативных документов [15; 16], а также требованиями ВОЗ по исследованию плазмы крови человека и препаратов иммуноглобулинов [10; 11; 13; 17].

Титры антител к ВПГ (IgG) в плазме крови доноров и в препаратах иммуноглобулина определяли методом иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы для ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). ИФА выполняли в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Результаты регистрировали с помощью сканирующего спектрофотометра «Stat Fax 3200» (Awareness Technology, Inc, USA) при 450 нм.

Содержание антител к ВПГ (IgG) вычисляли относительно отраслевого стандартного образца «ОСО IgG анти-ВПГ-1, ВПГ-2» (ОСО 42-28-377-05), содержащего вируснейтрализующие антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2. В качестве

препаратов сравнения использовали коммерческие иммуноглобулины производства ЧАО «Биофарма», Украина – «Гаммалин®» (Иммуноглобулин против ВПГ-1) и Иммуноглобулин против ВПГ-2. В качестве отрицательной сыворотки, не содержащей антител IgG к ВПГ-1, ВПГ-2, использовали стандартную сыворотку производства Нижегородского предприятия по производству бакпрепаратов «Им-Био» по ФС 42-3641-98 (Нижний Новгород).

Вируснейтрализующую активность и специфичность антител в образцах ОСО, в экспериментально-производственных образцах, а также референс-препаратах определяли методом реакции нейтрализации (РН): в культуре клеток VERO, а также у животных [15; 18]. Во втором варианте индикаторной системой РН являлась модель менингоэнцефалита у мышей, которую воспроизводили интрацеребральным введением смеси 100 ТЦД₅₀/мл вируса (штамм «УС» или «ВН») с разведениями образцов иммуноглобулинов. Животным вводили по 0,03 мл смеси. Обработку результатов проводили методом Спирмена–Кербера [15]. Разность логарифмов титров вируса в контрольных и опытных образцах соответствует логарифму индекса нейтрализации (ИН).

Определение биологических характеристик иммуноглобулина (стерильности, пирогенности и токсичности) выполняли по методикам, описанным в ГФ XI1. Пирогенность препаратов оценивали на кроликах, токсичность – на мышатах и морских свинках.

Отсутствие антител к вирусу гепатита С, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В в образцах иммуноглобулинов подтверждали с использованием коммерческих наборов для ИФА: «ИФА-НВsAg/м» (ООО «НПО Диагностические системы», Нижний Новгород), «ИФА-анти-НСV» «Бест анти-ВГС» (комплект 2); «Бест анти-ВГС – СПЕКТР», «Бест анти-ВГС-IgM» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск); «ДС-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ»

(ООО «НПО Диагностические системы», Нижний Новгород).

Получение сухой субстанции иммуноглобулина осуществляли на сублимационных установках LZ-45 (Чехословакия). Общая продолжительность лиофилизации составила 36 ч.

Разработка свечевой формы иммуноглобулина. Суппозитории готовили по общей схеме [16; 17]. Иммуностимулятор – гиалуроновую кислоту вводили в свечу одновременно с препаратом иммуноглобулина. Состав ингредиентов в свече представлен в табл. 2.

Таблица 2

Состав ингредиентов в свече

Наименование ингредиента	На одну свечу	Соответствие нормативным док-там
Иммуноглобулин человека лиофилизированный	80 мг	
Гиалуроновая кислота (иммуномодулятор)	0,005 г	ТУ.9358.-005-12466809-98
Антибиотик: гентамицин сульфат	не более 2,0 мкг	ВФС-42-3709-99
Наполнитель – кондитерский жир	до 75%	ГОСТ 28414-89
Парафины нефтяные твердые	7,5%	ГОСТ 23683-89
Эмульгатор Т-2	7,5%	ТУ 10-04-40-24-89

Определение биологических характеристик иммуноглобулина в свечевой форме препарата (стерильности, пирогенности, токсичности, безопасности, сохранности вируснейтрализующей активности/режим ускоренного старения) выполняли по методикам, описанным в ГФ XII. Получен-

ный препарат должен быть специфически активен, т.е. вызывать специфический иммунитет к ВПГ при трехкратном введении белым крысам. Наличие антител в сыворотках животных изучали в РН (в культуре клеток). Разность логарифмов титров вируса в контрольных и опытных образцах соответствует логарифму ИН. Вируснейтрализующая активность сывороток по показателю ИН должна быть не менее $2,0 \lg$ ТЦД₅₀/мл для штамма УС и не менее $1,5 \lg$ ТЦД₅₀/мл для штамма ВН.

По результатам проводимых исследований делали вывод о соответствии разработанной формы препарата иммуноглобулина требованиям ГФ XI1 [18; 19].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ «Excel 4.0» и «Statistica-6,0» Windows XP.

Результаты. Отбор иммуноглобулинов доноров крови человека со специфическими антителами к ВПГ 1 и 2 типов в ИФА. Был проведен скрининг 150 серий коммерческих нормальных иммуноглобулинов. Исследование проводили методом ИФА. Из них были отобраны 43 образца, содержащих антитела к ВПГ-1, ВПГ-2 в различных титрах. Фоновое содержание указанных антител в образцах иммуноглобулинов составило 1:1600–1:3200 (титр). За минимальный допустимый титр антител к ВПГ принимали величину 1:3200. Образцы, в которых титры антител превышали в 4–6 и более раз фоновое значение, считали специфическими. В дальнейшем из тестируемых образцов были отобраны 9, имеющие титр антител к ВПГ 1 и 2, определенный методом ИФА от 1: 3200 до 1:25 600 (табл. 3).

Важным свойством противогерпетического препарата иммуноглобулинов должно быть наличие в них вируснейтрализующей активности, для определения которой проводили РН в культуре клеток (VERO) по отношению к вирусам ВПГ-1 и 2. РН проводили в культуре клеток с дозой вируса (ВПГ-1 или ВПГ-2), равной 100 ТЦД₅₀/мл (рабочая доза вируса).

Таблица 3

**Титры антител против ВПГ-1 и DGU-2
в препаратах исследуемых иммуноглобулинов в ИФА**

№ препарата	Разведение иммуноглобулинов				
	1:3200	1:6400	1:12 800	1:25 600	1:51 200
№ 1	+	+	+	+	+
№ 2	+	+	+	+	+
№ 3	+	+	+	+	+
№4	+	+	+	+	+
№ 5	+	+	+	+	-
№ 6	+	+	+	+	-
№ 7	+	+	+	+	-
№ 8	+	+	+	+	-
№ 9	+	+	+	+	+

В качестве отрицательного контроля использовали сыворотку доноров, не содержащую антител к ВПГ-1 и ВПГ-2.

Критерием оценки являлись 2 параметра: титры антител и индекс нейтрализации (ИН), который должен быть не менее 2,0 lg ТЦД_{50/мл} для штамма «УС'» и не менее 1,5 lg ТЦД lg_{50/мл} для штамма «ВН». Разность логарифмов титров вируса в контрольных и опытных образцах соответствовала логарифму индекса нейтрализации. С этой целью были исследованы 9 отобранных ранее серий (№ 1–9). Полученные результаты приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, отобранные серии иммуноглобулинов доноров человека обладали вируснейтрализующей активностью к ВПГ-1 и ВПГ-2 в титрах 1:80–1:320 и индексом нейтрализации от 1,0 до 3,0 lg. По данным литературы серопозитивными к ВПГ-1 являются до 85% взрослого населения, а к ВПГ-2 до 20% [1; 6]. По результатам проведенных исследований были отобраны 5 серий препаратов иммуноглобулинов с наилучшими показателями в РН-серии № 1–4, 9.

Таблица 4

Результаты определения титра вируснейтрализующих антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в РН на культуре клеток

Иммуноглобулин, серия №	Наименование тест-вируса			
	ВПГ-1 (штамм «УС»)		ВПГ-2 (штамм «ВН»)	
	Титры антител	Индекс нейтрализации, Ig	Титры антител	Индекс нейтрализации, Ig
1	1:320	2,5	1:320	2,0
2	1:320	3,0	1:320	2,25
3	1:320	2,5	1:320	2,0
4	1:320	2,0	1:320	1,5
5	1:160	1,75	1:320	1,75
6	1:80	1,75	1:320	2,0
7	1:160	1,75	1:80	1,0
8	1:80	1,5	1:160	1,5
9	1:320	2,5	1:320	2,0
ОСО IgG анти-ВПГ-1, ВПГ-2» (ОСО 42-28-377-05)	1: 320		1: 160	
«Гаммалин®» (иммуноглобулин против ВПГ-1), ЧАО «Биофарма», Украина	1:320		отр	
Иммуноглобулин против ВПГ-2, ЧАО «Биофарма», Украина	Отр.		1:160	
Контрольная стандартная сыворотка	Отр.		Отр.	

Известно, что препараты крови человека, получаемые путем фракционирования, не могут быть в полной мере вирусобезопасными, поскольку не представляется возможным получение крови от абсолютно здоровых доноров. Даже карантинизация всех порций плазмы не гарантирует отсутствие инфекционных агентов. Е.Б. Жибурт и соавт. [20] указывают, что вирусная безопасность продуктов крови обеспечивается отбором доноров, тестированием донаций и пулов плазмы, инаktivацией и удалением вирусов в процессе производства. В связи с этим нами был проведен контроль отобранных в РН 5 серий иммуноглобулинов на отсутствие вирусов, передающихся при трансплантации (поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к вирусу гепатита С, вирусу иммунодефицита 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), который не выявил наличие указанных патогенов ни в одной из 5 серий иммуноглобулинов, что свидетельствует об эффективности процессов вирусной инаktivации и элиминации в исходном материале и его безопасности [19].

Следующим этапом нашей работы явилось изучение специфической безопасности отобранных серий иммуноглобулинов в соответствии с ФС [16]. Определение специфической безвредности (на отсутствие инфекционного ВПГ) отобранных 5 серий препаратов иммуноглобулинов проводили двумя последовательными пассажами на культуре клеток и двумя последующими последовательными пассажами на животных. Материалом второго пассажа специфической безвредности на культуре клеток были интрацеребрально заражены мыши (массой 8–10 г) в объеме 0,03 мл. Наблюдение за животными проводили ежедневно в течение 2 недель. Признаков заболевания или гибели не было отмечено у животных как опытных, так и контрольных групп, что свидетельствовало о безвредности отобранных серии иммуноглобулинов. Далее жидкие формы полученных серий иммуноглобулинов подвергались лиофилизации при температуре 60 ± 10 °С.

Одной из аттестуемых характеристик препаратов иммуноглобулинов, содержащих противогерпетические антитела, является сохранение специфической активности препарата при лиофилизации, которая была нами изучена по наличию вирус-нейтрализующих антител в РН на культуре клеток VERO. Подробный анализ всех стадий технологического процесса показал, что процесс лиофилизации, как наиболее критичный, существенно не влиял на уровень вируснейтрализующих антител в препаратах (ИН в сериях № 1, 2, 3, 4, 9 находились в диапазоне от 1,5 до 2,5 1g, и были идентичны данным, полученным в РН с препаратами до их лиофильной сушки) и позволила отобрать из них наиболее стабильные три серии – № 2, 3 и 9, которые стали основой для разработки свечевой формы препарата.

Получение готового препарата. Технология изготовления свечей проводилась в соответствии с требованиями ФС. Состав свечи приведен ранее (табл. 2). Одна единица свечевой формы содержала 80 мг лиофилизированного иммуноглобулина. Определение сохранности уровня вируснейтрализующих антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в свечевой форме препарата проводили в РН в культуре клеток и в опытах на животных. Вируснейтрализующая активность образцов иммуноглобулинов по показателю ИН составила $2,5 \pm 0,5$ 1g для штамма «УС» и $2,0 \pm 0,5$ 1g – для штамма «ВН», что соответствовало требованиям нормативных документов. Анализ стабильности уровня вируснейтрализующих антител в образцах свечевой формы препарата в зависимости от времени хранения проводили методом ускоренного старения согласно методическим рекомендациям «Определение стабильности ОСО и других МИБП ускоренным методом», разработанным ГИСК им. Л. А. Тарасевича (2003), в течение четырех месяцев после их приготовления и хранения при +4 °С (список Б, в защищенном от света месте при температуре от 4 до 10 °С). Результаты исследования показали, что вирусспецифическая активность образцов свечевой формы

препаратов иммуноглобулинов по показателю ИН после хранения статистически не отличалась от таковой сразу после лиофилизации, что доказывает отсутствие влияния условий хранения препарата на его качественные характеристики. Готовые формы иммуноглобулинов (№ 2, 3, 9) были тестированы на токсичность. Исследования показали отсутствие токсичности у полученных серий свечевой формы иммуноглобулинов.

Таким образом, анализ биологических и иммунохимических параметров полученных образцов показал, что процесс приготовления препарата не влиял на его иммунологические характеристики и, что разработанные свечевые формы иммуноглобулинов (на основе 3 отобранных серий) соответствовали требованиям ФС.

Обсуждение. Иммуноглобулины человека – группа иммунобиологических препаратов крови, представляющих собой выделенную промышленным способом иммунологически активную белковую фракцию плазмы крови здоровых доноров, несущую антительную активность различной специфичности. Препараты иммуноглобулинов в основном содержат иммуноглобулины класса G-антитела против различных возбудителей бактериальных и вирусных инфекций и/или их токсинов, обладают иммунозаместительной и иммуномодулирующей активностью. За рубежом и в РФ разработаны свечевые формы препаратов иммуноглобулинов, которые используются для лечения различных инфекционных заболеваний людей, а также применяются в ветеринарии. Преимущество энтерального применения иммуноглобулинов очевидно: исключение инъекционного введения препарата, возможность использования больших доз, хорошая переносимость. На Российском фармацевтическом рынке зарегистрировано более 100 наименований препаратов крови человека отечественного и зарубежного производства [1], в том числе и для профилактики и лечения рецидивов ГИ [21–25].

Нами проведены эксперименты по разработке и получению препаратов иммуноглобулина человека с высокими титрами вируснейтрализующих антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в виде свечевой формы. Основой для получения препаратов явились отобранные нами экспериментально-производственные серии иммуноглобулинов, полученные из плазмы специально отобранных доноров не вакцинированных противогерпетической вакциной, с исходно более высокими, чем общепопуляционные титры специфических антител к ВПГ. Для получения специфического гипериммунного препарата иммуноглобулина с высокой протективной активностью в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2 в соответствии с международными требованиями отбирается сырье методом ИФА с помощью тест-систем, выявляющих антитела к поверхностным гликопротеинам вируса простого герпеса [21; 22]. По нашим данным, содержание антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 составило 1:3200–51 200 и было сопоставимо с аналогичным показателем содержания противогерпетических антител в ОСО 42-28-377-05, представляющего пул плазмы, полученной от 800 доноров ((Ig G ВПГ-1 – 1:25 000, Ig G ВПГ-2 – 1:1280), и коммерческих иммуноглобулинах для в/в ЧАО «Биофарма», Украина – «Гаммалин®» (Ig G ВПГ-1 – 1:25 000, Ig G ВПГ-2 – 1:640), полученное по результатам титрования иммуноглобулинов в ИФА при использовании тест-системы Вектор-бест.

Исследования показали возможность получения свечевой формы препарата иммуноглобулина со стабильными иммунобиологическими характеристиками, основной из которых является вируснейтрализующая активность. Установлено, что вирусспецифические антитела играют существенную роль в патогенезе ГИ. Защитное действие специфических антител связано как с их непосредственным участием в нейтрализации вирусных частиц, так и с активацией комплемент-опосредованного лизиса. Препарат был охарактеризован по наличию в нем вируснейтрализующих антител

к ВПГ-1 и DGU-2 типов. Вируснейтрализующая активность в разработанных нами свечевых формах иммуноглобулинов по показателю ИН составила $2,5 \pm 0,5$ 1g для штамма «УС» и $2,0 \pm 0,5$ 1g – для штамма «ВН», что соответствовало требованиям нормативных документов и было сопоставимо с аналогичными параметрами полуфабриката иммуноглобулинов до лиофилизации, так и «ОСО IgG анти-ВПГ-1, ВПГ-2» (ОСО 42-28-377-05) и коммерческих препаратов иммуноглобулинов производства ЧАО «Биофарма», Украина – «Гаммалин®» (Иммуноглобулин против ВПГ-1) и Иммуноглобулин против ВПГ-2.

Полученный полуфабрикат иммуноглобулина лиофилизировали, контролировали по иммунологическим показателям и использовали в дальнейшем в качестве активной субстанции для создания свечевой формы препарата. По содержанию вируснейтрализующих антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 лиофилизированная форма иммуноглобулина сохраняла активность, характерную для жидкого образца, что полностью соответствовало требованиям ФС.

Разработанная форма иммуноглобулина в виде свечей не является дженериком коммерческих препаратов, так как у них разные источники получения плазмы доноров и технологии производства, состав подклассов IgG (общее содержание IgG > 95%), способы и количество стадий инактивации и элиминации вирусов. Лекарственная форма иммуноглобулина в виде суппозиторий вирусологически безопасна, соответствуют требованиям к безопасности и эффективности, не обладает токсичностью, пирогенностью и может быть использована в виде метода терапии ГИ у иммунокомпromетированных пациентов, у беременных женщин, для лечения активной ВПГИ у новорожденных и детей раннего возраста. для профилактики манифестации заболевания у инфицированных больных в трансплантологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р. Герпес: монография. – Баку, 2013. – 353 с.
2. Лютов А.Г., Алешкин В.А., Мостовская Е.В., Усольцева В.В. Отечественный иммуноглобулин для внутривенного введения: инновационная технология и перспективы применения // Лечение и профилактика. – 2012. – № 3. – С. 109–112.
3. Intravenous immunoglobulins in the third millennium / Eds. M.C. Dalakas, P.J. Späth. – Boca Raton, London, New York, Washington: Parthenon Publishing Group, 2004.
4. Супотницкий М.В., Елапов А.А., Борисевич И.В., Кудашева Э.Ю., Климов В.И., Лебединская Е.В. Иммуноглобулины для внутривенного введения в аспекте показателей качества, эффективности и безопасности // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 5. – Р. 182–183.
5. Алешкин В.А., Лютов А.Г., Афанасьев С.С. Место иммуноглобулиновых препаратов в лечении и реабилитации инфекционных больных // Новые лекарственные препараты. – 2003. – Т. 4. – С. 6.
6. *le Blanc, Pesnicak L, Godleski M, Straus S.E.* Treatment of HSV-1 infection with immunoglobulin or acyclovir: comparison of their effects on viral spread, latency and reactivation // *Virology*. – 1999. – № 1. – Р. 230–262.
7. Иванов В., Мосягин В, Вдовиченко М., Кудашева Э., Бондарев В., Борисевич И. Иммуноглобулин человека нормальный: эффективность и безопасность применения // *Врач*. – 2015. – № 11. – С. 17–20.
8. Аверченков В.М., Палагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения // *Клиническая микробиологическая и антимикробная химиотерапия*. – 2004. – № 6 (3). – С. 273–281.
9. Кудашева Э.Ю., Иванов В.Б., Борисевич И.В., Бондарев В.П., Миронов А.Н. Качество исходной плазмы – основа эффективности производства препаратов донорской крови // *Медицинская иммунология*. – 2015. – Т. 17. – № 3. – С. 401.
10. Concept paper on Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)

and Core SmPC [официальный сайт]. – URL: EMA/CHMP/BPWP/572805/2013 (дата обращения 18.05.2015).

11. Bertolini J., Goss N., Curling J. Production of plasma proteins for therapeutic use. – N.J.: John Wiley & Sons, 2013. – P. 363–364.

12. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 12.02.2016).

13. WHO recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation, annex 4 // WHO Technical Report Series. – 2007. – № 941.

14. International Quality Plasma Program (IQPP) [официальный сайт]. – URL: <http://www.pptaglobal.org/safety-quality/standards/iqpp> (дата обращения 18.05.2015).

15. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепехин В.К. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). – Ч. 2. – М.: Гриф и К, 2012.

16. Общая фармакопейная статья «Иммуноглобулины человека»: утв. приказом Минздрава России от 21.11.2014 № 768. – URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/utverzhdennye-farmakopeynye-statii-i-obschie-farmakopeynye-statii-po-preparatam-krovi> (дата обращения: 12.02.2016).

17. WHO Expert Committee on Biological Standardization: 43rd report. – Geneva, 1992; WHO Technical Report. Series 840. – URL: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_840.pdf (дата обращения: 21.03.2014).

18. Рекомендации по эпидемиологическому надзору за энтеровирусами для поддержки программы ликвидации полиомиелита. – Женева: ВОЗ, 2005.

19. Корнилова О.Г., Кривых М.А., Кудашева Э.Ю., Бунатян Н.Д., Лебединская Е.В., Нечаев А.В., Парамонова Е.В., Миронов А.Н. Гармонизация требований к специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов человека с мировыми стандартами качества // Фармация. – 2015. – № 2. – С. 43–46.

20. Жибурт Е.Б., Тазаев В.Н. Проблема донорских кадров: изучение и возможные пути решения // Трансфузиология. – СПб, 2005. – № 4. – Т. 6. – С. 22–30.

21. *Алешкин В.А., Новикова Л.И., Афанасьев С.С., Борисова И.В., Зуева М.М., Зорик А.В.* Способ получения иммуноглобулинового препарата для профилактики и терапии бактериальных и вирусных инфекций, иммуноглобулиновый препарат для профилактики и терапии бактериальных и вирусных инфекций (варианты) и суппозитории на основе иммуноглобулинового препарата. Патент РФ № 2255766 от 05.03.2003. МПК А61К 39/395.

22. *Кудашева Э.Ю., Исрафилов А.Г., Загидуллин Н.В., Хабибуллина В.В., Хазиев А.Ф.* Разработка препарата антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения // Биопрепараты. Профилактика, Диагностика. Лечение. – 2010. – № 3 (39). – С. 51–52.

23. *Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Новикова Л.И., Борисова И.В., Волков А.В., Зуева М.М., Кострова О.М.* Иммуноглобулиновая основа для иммунобиологических препаратов и способов ее получения, суппозитории и мазь для профилактики и терапии бактериальных и вирусных заболеваний. Патент на изобретение RUS 2361612 от 21.12.2007.

24. *Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Давыдкин В.Ю. И др.* Патент на изобретение RUS 2240136 от 10.04.2003.

25. *Мелихова А.В., Давыдкин В.Ю., Алешкин В.А., Давыдкин И.Ю.* Способ получения иммунобиологического препарата. Патент на изобретение RUS 2371199 от 03.06.2008.

ДИАГНОСТИКА HHV-8-ИНДУЦИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ САРКОМЕ КАПОШИ

*Н.Д. Львов, Л.А. Потапова,
А.В. Мельниченко, М.В. Мезенцева*

*ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России
(Москва)*

Вирус герпеса человека 8-го типа (ВГ-8) HHV-8, или KSHV-герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши вызывает прежде всего саркому Капоши (СК) – мультифокальное заболевание с преимущественным поражением кожных покровов и вовлечением внутренних органов и лимфатических узлов. Также вызывает ряд других заболеваний – лимфопролиферативные заболевания лимфомы, ангиоиммунобластоидную лимфоаденопатию, болезнь Кастлемана и др. [1; 2; 6].

Известно 5 основных молекулярных субтипов (А–Е) вируса саркомы Капоши. А и С субтипы преимущественно преобладают в Европе, Средиземноморских странах, Китае, США, субтип В – в Африке, субтип D – на островах Тихого Океана и Японии, субтип Е – в Южной Америке и США. В России наиболее распространены – субтип А (подгруппа А1, А') реже выявляется субтип С (подгруппы С', С'') [4; 7].

Постановка диагноза «саркома Капоши», подтвержденного гистологическими исследованиями биоптата, обычно, не вызывает затруднений. Однако в ряде случаев, например, на ранних этапах формирования саркомы Капоши, когда гистологическая картина нечеткая, и иных сосудистых опухолях, этиологически не связанных с вирусом герпеса 8 типа, но симулирующих очаги саркомы Капоши, бывает необ-

ходимо применение дополнительных диагностических процедур, позволяющих провести дифференциальный диагноз. С этой целью проводят исследования маркеров вируса герпеса 8 типа в крови пациента и в очаге саркомы Капоши. Используются различные методы диагностики: ИФА, ПЦР, Нестед-ПЦР, гибридизация *in situ*, иммуногистохимия.

Применение лишь одного метода ИФА или ПЦР не дает высокоэффективной диагностики заболевания. Неудовлетворительная чувствительность ИФА может быть объяснена, в частности, недостаточной иммуногенностью различных вирусных белков или отсутствием литической активации, когда в тест-системе выявляются белки капсида или вирусной оболочки. В случае применения рекомбинантных белков в наборах ИФА необходимо помнить, что рекомбинантный белок не является точной копией нативного белка вируса и часто является его усеченным вариантом. Применение ПЦР диагностики тоже не всегда эффективно – при латентном течении HHV-8-индуцированной инфекции, концентрация вирусной ДНК в крови пациента минимальна и может не детектироваться вследствие недостаточной чувствительности тест-системы [1; 3].

В настоящем исследовании предлагается использовать метод ИФА для определения антител класса IgG к малому капсидному белку вируса герпеса 8 типа в сыворотке крови человека (ЗАО «Вектор-Бест») и метод ПЦР для определения ДНК («ДНК-технология») вируса в мононуклеарах периферической крови (МПК) и в биоптате из очага саркомы Капоши, а также оценивать продукцию ИФН- α , ИЛ-1 β , рецепторного антагониста к ИЛ-1 (РА-ИЛ-1), ИЛ-6 и ИЛ-8. Это позволяет повышать диагностическую эффективность исследования и выявлять активацию литического цикла вируса. Выявление прогностических факторов усиления вирусной инфекции позволит реагировать на возможные обострения комплексом профилактических мер, своевременно корректируя нарушения в иммунной системе [3; 5; 8].

Обнаружение маркеров ВГ-8 хотя бы одним из описанных методов облегчает постановку дифференциального диагноза в случае сомнительной гистологической картины исследуемой гемангиомы. В частности, использование одного метода ИФА, либо одного метода ПЦР с определением ДНК в МПК позволяет определять антитела к малому капсидному протеину ВГ-8 или ДНК ВГ-8 в 45% случаев. Сочетанное использование этих двух методик выявляет маркеры ВГ-8 в 77% случаев, а определение ДНК ВГ-8 в биоптате из очага саркомы Капоши повышает диагностическую чувствительность до 100%.

Анализ взаимосвязи ряда иммунологических показателей с маркерами ВГ-8 обнаружил корреляцию между выявлением антител IgG к МКП ВГ-8 и пониженными значениями ИФН- α , а также между выявлением ДНК ВГ-8 и повышением концентрации РА – ИЛ-1.

Исследование содержания ИФН- α у пациентов с саркомой Капоши позволяет оценивать риски возможной литической активации ВГ-8, так как уровень ИФН- α в сыворотке крови коррелирует с антителами к малому капсидному протеину ВГ-8, а самое высокое содержание ИФН у пациентов с саркомой Капоши отмечается при отсутствии антител к ВГ-8. Это дает возможность проведения своевременного профилактического курса лечения, предотвращая появление новых очагов саркомы Капоши и остановки роста уже имеющихся и улучшая общее состояние пациента.

Наибольшие значения ИФН- α наблюдаются в сыворотке пациентов, где не было антител IgG к ВГ-8. Однако при наличии антител по мере роста оптической плотности наблюдается увеличение значений ИФН- α . Несомненно, процесс купирования размножения вируса сопровождается усилением барьера для вирусной инфекции, увеличением выработки ИФН- α , что полностью укладывается в полученную нами картину распределения.

Другой закономерностью, выявленной в результате статистического анализа. Оказалось повышение уровня РА-ИЛ-1 у больных саркомой Капоши с выявленной ДНК ВГ-8.

Повышенное содержание рецепторного антагониста к ИЛ-1 и снижение уровня самого ИЛ-1 уточняет момент снижения воспалительной активности через некоторое время после активации инфекции. Наши исследования показали, что уровень рецепторного антагониста к ИЛ-1 повышен в случае выявления ДНК в МПК пациентов с саркомой Капоши, содержание ИЛ-1, напротив, снижено. Усиление синтеза РА-ИЛ-1 можно рассматривать, как реакцию на поглощение макрофагами вирусной ДНК, либо как компенсаторную реакцию иммунитета, ограничивающую эскалацию воспалительных процессов, поскольку для группы СК показано повышение уровня провоспалительного ИЛ-1 β в сыворотке крови ($p = 0,0016$). Анализ содержания ИЛ-1 и рецепторного антагониста к ИЛ-1 в сыворотке крови помогает осуществлять мониторинг активности воспалительного процесса с тем, чтобы корректировать терапию.

Корреляция вирусных и иммунных маркеров у пациентов с саркомой Капоши представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Корреляция вирусных и иммунных маркеров
у пациентов с саркомой Капоши**

ВГ-8	Антитела IgG к МПК ВГ-8 (-)	Антитела IgG к МПК ВГ-8 (-)
ДНК(-)	1 вариант: ДНК (-) IgG (-) ↓РА-ИЛ-1 ↑ ИФН- α	2 вариант: ДНК (-) IgG(+) ↑РА-ИЛ-1 ↓ ИФН- α
ДНК(+)	4 вариант: ДНК (+) IgG(-) ↑ РА-ИЛ-1 ↑ ИФН- α	3 вариант: ДНК (+) IgG (+) ↑ РА-ИЛ-1 ↓ИФН

Обобщенные данные позволяют выделить 4 лабораторных варианта течения саркомы Капоши, которые представлены в табл. 1. Эти варианты позволяют получить представ-

ления о состоянии вирусной репродукции и иммунореактивности организма.

Вариант 1 – отсутствие маркеров ВГ-8 параллельно с высоким уровнем ИФН- α и сниженным количеством РА-ИЛ-1 характеризует отсутствие обострения.

Вариант 2 – наличие антител IgG к ВГ-8 и отсутствие ДНК ВГ-8 в крови, а также снижение уровня ИФН- α и повышение уровня РА-ИЛ-1 в сыворотке крови больных СК. Это характерно для начинающегося процесса литической активации размножения вируса на фоне снижения клеточного иммунного ответа, причем о давности активации можно судить по нарастанию титра антител IgG к ВГ-8.

Вариант 3 – наличие ДНК ВГ-8 в МПК, выявление антител IgG к ВГ-8 и высоких уровней РА-ИЛ-1 в сыворотке крови больных. Вероятно, этот вариант характеризует ограничение воспалительных реакций.

Вариант 4 – стадия ремиссии на фоне возросшего противовирусного иммунитета, определяемого по повышенным значениям ИФН- α и умеренным уровням РА-ИЛ-1.

Определение содержания ИЛ-6 показано у пациентов с саркомой Капоши для установления активности воспаления и давности активации вирусной инфекции, вызванной ВГ-8. Для ИЛ-6 физиологическим стимулятором является ИЛ-1, и повышение уровня ИЛ-6 происходит после выработки ИЛ-1. Поэтому уровень ИЛ-6 зависит от степени воспалительной реакции и уровня ИЛ-1. Показано, что при обнаружении ДНК ВГ-8 в МПК детектируются более высокие значения ИЛ-6 в сыворотке крови: это означает, что усиление вирусной репликации до величин, доступных для детекции методом ПЦР, по времени совпадает с повышением уровня ИЛ-6. Таким образом, начало литической активации ВГ-8, сопровождаемой ростом титра антител к малому капсидному протеину ВГ-8, постепенным увеличением уровня ИФН- α , высоким содержанием ИЛ-1 и невысоким уровнем ИЛ-6, постепенно сменяется ситуацией, когда на фоне повышенной

частоты обнаружения ДНК ВГ-8 отмечаются повышенные уровни ИЛ-6, рецепторного антагониста к ИЛ-1 и падение уровня самого ИЛ-1.

В проведенных нами исследованиях наименьшие значения ИЛ-8 в сыворотке крови отмечались в случае обнаружения у пациентов с саркомой Капоши антител к малому капсидному протеину ВГ-8, т.е. падение выработки ИЛ-8 по времени совпадал с активацией литического цикла ВГ-8. Содержание ИЛ-8, который является хемоаттрактантом, в сыворотке крови пациентов с саркомой Капоши является косвенным показателем миграции различных иммунных клеток в очаг воспаления, что отражает потенциальную возможность своевременного купирования активации инфекции, вызванной ВГ-8. Поэтому показано проведение мониторинга ИЛ-8 для оценки потенциальной возможности и сроков достижения ремиссии при саркоме Капоши.

Ассоциация маркеров ВГ-8 с уровнем цитокинов у больных СК представлена в табл. 2.

Таблица 2

Ассоциация маркеров ВГ-8 с уровнем цитокинов у больных СК

Маркеры ВГ-8	Содержание цитокинов
IgG ВГ-8 (+)	↓ ИФН- α ; ↑ ИЛ-1 β ↑ ИЛ-8
ДНК ВГ-8 (+)	↑ РА-ИЛ-1; ↑ ИЛ-6

Таким образом, для комплексной оценки состояния инфекции и перспектив нейтрализации ее активности у пациентов с саркомой Капоши в период роста опухоли и отсева новых очагов, а также при ухудшении общего состояния пациента, показано проведение анализа следующих показателей: уровень ИФН- α , ИЛ-1, рецепторного антагониста к ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Совокупность этих параметров в комплексе с

маркерами ВГ-8 позволяет также оценивать, на каком этапе находится активизация инфекции, опосредованной ВГ-8.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Львов Н.Д.* Герпесвирусы – лимфопролиферативная иммунодефицитная патология человека // Сборник материалов научной конференции «Изучение эволюции вирусов в рамках биобезопасности и социальнозначимых инфекций». Москва, 24 февраля 2011 г. – М., 2011.

2. *Львов Н.Д., Мельниченко А.В.* Вирусы герпеса человека 6, 7 и 8 типов – новые патогены семейства Herpesviridae // *Вопр. вирусол.* – 1999. – № 3. – С. 105–111.

3. *Мельниченко А.В., Мезенцева М.В., Шаповал И.М., Подчерняева Р.Я., Львов Н.Д.* Сравнительная оценка показателей интерферонового, иммунного и цитокинового статуса при комплексном исследовании больных с герпесвирусными инфекциями // *Вопр. вирусол.* – 2011. – № 6. – С. 33–36.

4. *Потапова Л.А., Косякова Н.П., Махнева Н.В., Мезенцева М.В.* Вирус герпеса 8-го типа и его роль в патологии человека // *Вопр. вирусол.* – 2009. – № 6. – С. 18–23.

5. *Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Васильев А.Н., Щербенко В.Э. и др.* Методические указания по определению индивидуальной чувствительности организма к интерферонам, другим цитокинам и индукторам интерферона // *Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств.* – 2002. – № 1 (9).

6. *Ablashi D., Chatlynne L., Whitman J. et al.* Spectrum of Kaposi's sarcoma – Associated Herpesvirus, or Human Herpesvirus 8, Disease // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2002. – Vol. 15. – P. 439–464.

7. *Cassar O., Bassot S., Plancoulaine S. et al.* Human Herpesvirus 8 // *Southern Siberia Emerging Infectious Disease.* – 2010. – Vol. 16. – № 3. – P. 580–582.

8. *Zavala F., Rimaniol A., Boussin F. et al.* HIV predominantly induces IL-1 receptor antagonist over IL-1 synthesis in human primary monocytes // *J. Immunology.* – 1995. – Vol. 155. – P. 2784–2793.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

Н.Д. Львов, Е.М. Панюкова

*ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России
(Москва)*

Одним из важнейших достижений в изучении этиологии рака принято считать установление факта причинно-следственной связи между папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и раком шейки матки (РШМ) [7]. В настоящее время в мире ежегодно регистрируется до 500 000 новых случаев РШМ. При раке в 90–100% случаев в опухолевом материале из шейки матки обнаруживается ДНК папилломавирусов человека (ВПЧ), в то время как инфицированность в популяции здоровых женщин не превышает 5–20% [7]. Исследования показали, что 95% неоплазий шейки матки содержат разновидности ВПЧ, принадлежащие к типам «высокого риска» (ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-31, ВПЧ-33 и ВПЧ-45) [11]. Диагностика папилломавирусной инфекции обладает высокой клинической значимостью, так как позволяет очертить группу онкологического риска, т.е. выявить среди здоровых женщин тех, кому в первую очередь необходимо проведение активных, комплексных мер, направленных на профилактику и раннюю диагностику РШМ. В настоящее время тестирование на ПВИ широко применяется в скрининговых программах по профилактике и ранней диагностике РШМ. Согласно проспективным исследованиям, признаки ранних предраковых изменений развиваются не менее чем у 15–50% женщин, продемонстрировавших положительный ВПЧ-тест

на фоне нормального цервикального эпителия, причем время морфологической трансформации измеряется всего несколькими годами или даже месяцами [9; 10; 15]. Диагностика ПВИ стала достоверной лишь с появлением методик, основанных на детекции нуклеиновых кислот – гибридизации ДНК и полимеразной цепной реакции.

В зависимости от целей и возможностей лабораторий, широко применяются различные техники гибридизации, такие как Саузерн-блот, дот-блот, *in situ*, *filter in situ* и т.д. [16; 17]. Все они основаны на использовании ВПЧ-ДНК в качестве молекулярного зонда, предварительно меченного радиоактивной или биохимической меткой.

Бесспорными преимуществами в детекции ВПЧ обладает метод Саузерн-блот гибридизации. По сравнению с другими, этот метод характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью и информативностью [17]. При осуществлении Саузерн-блота клеточная ДНК обрабатывается специфическими эндонуклеазами рестрикции, и полученные фрагменты с помощью электрофореза разделяются в агарозном геле. После денатурации ДНК переносится на мембрану, которая в дальнейшем гибридизуется с меченым ВПЧ-зондом. При оптимальном подборе специфических зондов и условий гибридизации можно получить сведения о физическом статусе ВПЧ-ДНК в клетке, типах ВПЧ, филогенетической взаимосвязи папилломавирусов и т.д. [17–20]. Недостатками данного метода являются трудоемкость и длительность выполнения процедуры, а также необходимость использования относительно больших количеств биологического материала для анализа. Эти факторы затрудняют использование Саузерн-блот гибридизации для рутинной диагностики и решения задач скрининга.

Методики, основанные на реакции гибридизации, менее чувствительны к контаминации, чем ПЦР-диагностика, поэтому они являются методом выбора в тех условиях, когда правильная организация ПЦР-лаборатории невозможна,

или когда положительные результаты ПЦР-теста вызывают сомнения.

В течение последнего десятилетия лидирующее место в клинической диагностике ПВИ заняли методы, основанные на проведении реакции ПЦР, что связано с ее высокой разрешающей способностью, технической простотой и быстротой данной процедуры [21; 22].

Первоначально для ПЦР использовались типоспецифические (TS) праймеры, которые амплифицировали ДНК-последовательности строго определенного типа HPV. Более поздние разработки объединяли несколько пар праймеров в одной реакции амплификации [23]. Многочисленные результаты подтвердили высокую чувствительность данных тест-систем, особенно для «онкогенных» типов ВПЧ [24]. Однако TS-ПЦР охватывает относительно узкий спектр разновидностей ВПЧ, поэтому ее применение имеет определенные ограничения.

Для скрининговых и эпидемиологических исследований более эффективны ПЦР-методы, в которых используются консенсусные (или «общие») пары праймеров [25]. С помощью таких праймеров можно выявлять широкий спектр ВПЧ-генотипов, включая новые, неидентифицированные типы.

Несмотря на высокую потенциальную опасность, носительство ВПЧ свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно повышенном риске возникновения последнего. Факторы, модифицирующие патогенность ПВИ и, как следствие, провоцирующие опухолевый рост у инфицированных женщин, остаются неизвестными [8; 13].

В публикациях и докладах 1993–2011 гг. (Н.Д. Львов) обосновывается целесообразность комплексного обследования пациентов с целью выявления вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций [2; 3].

С целью выявления частоты встречаемости вирусно-вирусных, вирусно-бактериальных и вирусно-протозойных ассо-

циаций у женщин репродуктивного возраста мы провели комплексное обследование 273 пациенток в возрасте от 22 до 34 лет, включающее: выявление ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска в соскобах из урогенитального тракта при помощи методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридного захвата (ВПЧ Digene-test), изоляцию ЦМВ в культуре клеток из мочи, слюны, крови, цервикального и вагинального отделяемого, определение маркеров ВПГ-1/-2 методом ИФА, ВПГ – 4 методом ИФА, диагностика хламидий, микоплазм, уреаплазм, трихомонад методом ПЦР, микроскопическое и бактериологическое исследование микрофлоры цервикального канала, влагалища и уретры [5], цитологическое исследование и атомно-силовая микроскопия соскобов с шейки матки и цервикального канала [1].

Инфекции, передаваемые половым путем диагностированы у 64% обследованных женщин. У 20% выявлены трихомонады, у 7% – микоплазмы, у 20% – уреаплазмы, у 4% – хламидии, у 33% – ВПЧ и у 30% – ВПГ. Причем, у 24% из них обнаружена протозойно-бактериально-вирусная ассоциация (трихомонадная – мико-, уреаплазменная – герпетическая – папилломавирусная инфекции), у 7% – вирусная ассоциация (реактивированная герпетическая – папилломавирусная инфекция) и у 16%) выявлено наличие только скрытых урогенитальных инфекций или их ассоциаций у 13% хламидийная инфекция, и у 3% – хламидийно-уреаплазменная ЦМВ был выявлен методом изоляции в культуре клеток у 47% обследованных женщин. Выделение цитомегаловируса проводилась одновременно из материала проб 5 биологических жидкостей: у 12% он был выявлен в моче, у 4% – в слюне, у 6% в крови, у 13% – в цервикальной слизи и у 12% – в выделениях из влагалища.

Папилломавирусная инфекция была выявлена методом ПЦР у 33% обследованных женщин. Из них ВПЧ высокого онкогенного риска в цервикальном канале выделен у 27% пациенток: 16 тип – 10% женщин, 18 тип – у 7% женщин,

31 тип – у 4% и 52 тип – у 6%. ВПЧ низкого онкогенного риска выделен у 6% пациенток: 6 тип – у 3% женщин. 11 тип – у 2% женщин, 44 тип – у 1%. Большинство исследователей отмечают значительное разнообразие типов папилломавирусов, выявляемых в каждой отдельно взятой популяции [14]. По данным литературы среди здоровых женщин, так же как и у больных РШМ, наиболее часто обнаруживается ВПЧ-16. В 1,5–2 раза реже выявляется ВПЧ-18. Суммарно на долю ВПЧ-16 и ВПЧ-18 приходится 45% от общего числа всех генитальных папилломавирусов [8]. Распределение ВПЧ по типам подвержено определенным этнико-географическим колебаниям. Например, для стран Азии характерна относительно высокая встречаемость ВПЧ-52 и ВПЧ-58 [12], в то время как на Филиппинах и в странах Латинской Америки несколько увеличена представленность ВПЧ-45 [13].

По результатам нашего исследования у женщин с неоплазиями шейки матки 16 тип ВПЧ выявляется в 33,3%, 18 тип – в 28,6%, 31 тип в 19%, 52 тип в 14,3%, 56 тип в 4,8%. Показатели ВПЧ Digene-testa у обследованных женщин колебались от 2 до 2080 относительных единиц.

По нашим данным наиболее часто ПВИ выявляется в возрастной группе от 25 до 29 лет (в группе до 20 лет – у 3,7%, 20–24 года – 33,3%, 25–29 лет – 37%, 30–34 года – 22,2%, 35–39 лет – 3,7%).

По данным Американской ассоциации здравоохранения – от 14 до 19 лет.

По данным анамнеза у обследованных женщин с ПВИ в 11,1% встречались воспалительные заболевания, у 3,7% эндометриоз, бесплодие у 7,4% женщин, миома у 11,1% пациенток, у 7,4% женщин группы выявлена дисфункция яичников. Полученные нами ранее данные [4], показали, что у женщин с ПВИ, чаще, чем в контрольной группе встречается миома матки.

В нашем исследовании у женщин с ПВИ был выявлен ВПЧ как моноинфекция только у 45% женщин. У 7% – оп-

ределялась вирусная ассоциация (реактивированная герпетическая – папилломавирусная инфекция), а у 14% – протозойно-бактериально-вирусная ассоциация (трихомонадная – микоплазменная – герпетическая – папилломавирусная инфекции). При этом у 3% пациенток была выявлена вирусная ассоциация (реактивированная герпетическая – папилломавирусная инфекция), а у 6% – протозойно-бактериально-вирусная ассоциация (трихомонадная – микоплазменная – уреоплазменная – герпетическая – папилломавирусная инфекции).

У пациенток с фоновыми заболеваниями и легкой дисплазией шейки матки в 50% случаев выявлялись антитела к вирусу герпеса 4 типа, у пациенток с тяжелой дисплазией – в 66% и плоскоклеточным раком шейки матки в 83% случаев.

При изучении показателей интерферонового статуса – у 76% пациенток была снижена продукция интерферона α (при норме от 128 до 640) до 40, у 54% также снижена продукция интерферона – γ (при норме от 32 до 256) до 16. Причем у женщин с моноинфекцией (ПВИ) наиболее часто (75%) отмечается снижение продукции α – интерферона, а у пациенток с сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией – снижение продукции α - и γ - интерферона (72,7%). [6].

Некоторые исследователи выявили уменьшение количества клеток Лангерганса при ПВИ гениталий, кондиломах [26; 27]. Вероятно, что уменьшение плотности клеток Лангерганса в эпидермисе ВПЧ-инфицированных тканей просто представляет собой выход антигенпрезентирующих клеток Лангерганса из эпителия в лимфатические узлы для презентации антигена нативными Т-лимфоцитами [28]. Цитокины являются важным медиатором миграции клеток Лангерганса из ВПЧ-инфицированных тканей в лимфатические узлы. Особенно важна роль цитокинов IL-1 α и TNF (в основном секретируемых кератиноцитами) и IL-1 β (в основном секретируемого клетками Лангерганса), которые про-

мотируют миграцию клеток Лангерганса, и IL-10, секретлируемого кератиноцитами [29]. Возможная ассоциация между дефицитом цитокинов и персистенцией ВПЧ была постулирована [30] на основании факта снижения уровня цитокинов (IL-1 α и IL-1b, TNF, гранулоцит-макрофаг колониестимулирующего фактора) в некоторых ВПЧ-инфицированных цервикальных клеточных линиях и цервикальных опухолевых линиях. Также было показано, что экспрессия TNF кератиноцитами отсутствует в SIL (плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения) биопсированных тканей, но присутствует во всех биоптатах нормального цервикального плоскоклеточного эпителия [31]. И наоборот, экспрессия IL-10 кератиноцитами представлена во всех SIL-биопсированных тканях, но отсутствует в нормальной эпителии. Таким образом, повреждения в системе регуляции экспрессии указанных цитокинов могут отразиться на представлении антигенов в инфицированных тканях клеткам Лангерганса, что может привести к увеличению риска ПВИ или ассоциированных заболеваний.

Таким образом, комплексное обследование пациентов и выявление вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций целесообразно с целью выявления факторов, возможно модифицирующих патогенность ВПЧ и, как следствие, провоцирующих канцерогенез у инфицированных женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Д.К., Львов Н.Д., Манькин А.А., Панюкова Е.М., Яковлева В.А. Типирование вируса папилломы человека и атомно-силовая микроскопия при папилломавирусной инфекции у женщин // РМЖ. – 2011. – № 31. – С. 19–50.
2. Львов Н.Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология // РМЖ. – 2012. – № 22. – С. 11–33.
3. Львов Н.Д. Разработка лечебных противогерпетических препаратов и диагностических тест-систем: автореф. дис. ... д.м.н.

4. Львов Н.Д., Панюкова Е.М., Никитина А.А. Клинические проявления папилломавирусной инфекции и структура гинекологических заболеваний у женщин с различными типами ВПЧ // Мат-лы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемического благополучия населения Российской Федерации». Москва, 12–13 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 292.

5. Львов Н.Д., Панюкова Е.М., Никитина А.А. Исследование состава вагинальной жидкости у женщин с папилломавирусной инфекцией // Мат-лы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемического благополучия населения Российской Федерации». Москва, 12–13 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 292.

6. Львов Н.Д., Панюкова Е.М., Никитина А.А. Показатели интерферонового и цитокинового статуса у женщин с папилломавирусной инфекцией // Материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемического благополучия населения Российской Федерации». Москва, 12–13 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 292–293.

7. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55. – P. 244–265.

8. De Sanjose S., Santamaria M., Alonso de Ruiz P. et al. HPV types in women with normal cervical cytology // The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.). – Lyon, France: IARC, 1992. – P. 75–84.

9. De Villiers E.M. Human pathogenic papillomavirus types: an update // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 1994. – Vol. 186. – P. 1–12.

10. Franco E.L., Rohan T.E., Villa L.L. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer // J. Nat. Cancer Inst. – 1999. – Vol. 91. – P. 506–511.

11. Holly E.A. Cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer and HPV // Ann. Rev. Public. Health. – 1996. – Vol. 17. – P. 69–84.

12. Huang S., Afonina I., Miller B.A., Beckmann A.M. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from chinese women // Int. J. Cancer. – 1997. – Vol. 70. – P. 408–411.

13. *Munoz N., Kato I., Bosch F.X. et al.* Riskfactor for HPV DNA detection in middle-aged women // *Sex. Transm. Dis.* –1996. – P. 504–510.
14. *Richardson H., Franco E., Pintos J. et al.* Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students // *Sex. Transm. Dis.* – 2000. – Vol. 27. – P. 79–86.
15. *Syrjanen K., Syrjanen S.* Epidemiology of human papillomavirus infection and genital neoplasia // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* – 1990. – Vol. 69. – P. 7–17.
16. *De Villiers E.M.* Hybridization method other than PCR: an update // *The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.).* – Lyon, France: IARC, 1992. – P. 111–119.
17. *Wick M.J.* Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections // *Clin. Lab. Med.* – 2000. – Vol. 20. – P. 271–287.
18. *Bernard H.U., Chan S.Y., Manos M.M. et al.* Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms // *J. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 170. – P. 1077–1085.
19. *Kjaer S.K., Jensen O.M.* Comparison studies of HPV detection in areas at different risk for cervical cancer // *The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.).* – Lyon, France: IARC, 1992. – P. 243–249.
20. *Lorincz A.T.* Detection of human papillomavirus DNA without amplification: prospects for clinical utility // *The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.).* – Lyon, France: IARC, 1992. – P. 135–145.
21. *Bauer H.M., Manos M.M.* PCR detection of genital human papillomavirus // *Diagnostic Molecular Microbiology / ed. by D.H. Persing.* – Washington, 1993. – P. 407–419.
22. *Meijer C.J.L.M., van den Brule A.J.C., Shijders P.J.F. et al.* Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology: possible implications for cervical cancer screening // *The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.).* – Lyon, France: IARC, 1992. – P. 271–281.

23. *Mitrani-Rosenbaum S., Tsvieli R., Lavie O. et al.* Simultaneous detection of three common sexually transmitted agents by polymerase chain reaction // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 171. – P. 784–790.
24. *Schiffman M.H.* Epidemiology of cervical human papillomavirus infection // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1994. – Vol. 186. – P. 55–81.
25. *Manos M.M., Ting Y., Wright D.K. et al.* Use of polymerase chain reaction for detection of genital human papillomavirus // *Cancer Cells.* – 1989. – Vol. 7. – P. 209–214.
26. *Morelli A.E., Belardi G., DiPaola G. et al.* Cellular subsets and epithelial ICAM-1 and HLA-DR expression in human papillomavirus infection of the vulva // *Acta Derm. Venereol.* – 1994. – № 74. – P. 45–50.
27. *Morris H.H., Gatter K.C., Sykes G. et al.* Langerhans' cells in human cervical epithelium: effects of wart virus infection and intraepithelial neoplasia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1983. – № 90. – P. 412–420.
28. *Memar O.M., Arany I., Tyring S.K.* Skin-associated lymphoid tissue in human immunodeficiency virus-1, human papillomavirus, and herpes simplex virus infections // *J. Investig Dermatol.* – 1995. – № 105. – P. 99–104.
29. *Wang B., Amerio P., Sauder D.N.* Role of cytokines in epidermal Langerhans cell migration // *J. Leukoc Biol.* – 1999. – № 66. – P. 33–39.
30. *Woodworth C.D., Simpson S.* Comparative lymphokine secretion by cultured normal human cervical keratinocytes, papillomavirus immortalized, and carcinoma cell lines // *Am. J. Pathol.* – 1993. – № 14. – P. 1544–1555.
31. *Mota F., Rayment N., Chong S. et al.* The antigen-presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV)-related premalignant cervical epithelium // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – № 116. – P. 33–40.

**ЛЕЧЕНИЕ
СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ
НА ОСНОВЕ МЕТОДИКИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ,
ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ПРИМЕНЕНИЕ
ПРОТИВОГЕРПЕСНОЙ ВАКЦИНЫ
«ВИТАГЕРПАВАК» И ПРОБИОТИКОВ «ГИАЛАКТ»
И «ВИТАНАР»**

М.И. Ковалев

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Москва)

Синдром хронической усталости (СХУ) – заболевание, характеризующееся длительной усталостью, повышенной утомляемостью, общей слабостью, не устраняющихся даже после продолжительного отдыха, лишаящих больного активного участия в повседневной жизни.

Основная симптоматика заболевания в периоды обострения характеризуется возникновением апатии, депрессии, беспричинными приступами гнева, агрессии с частичной амнезией и др.

Кроме общей слабости и повышенной утомляемости, больные часто жалуются на головную боль, артралгии, миалгии, ухудшение памяти, депрессию, расстройства сна, а в ряде случаев также на субфебрильную температуру, болезненные ощущения в горле, увеличение шейных лимфатических узлов.

СХУ известен под различными названиями: синдром поствирусной астении, иммунной дисфункции, миалгический энцефаломиелит.

Как самостоятельное заболевание СХУ впервые был выделен в 1988 г. Центром по контролю заболеваний (The

Centers for Disease Control – CDC, Атланта, США). Поводом для этого послужило внезапное увеличение числа больных с жалобами на тяжелую постоянную усталость, сопровождающуюся рядом соматических и психологических симптомов без видимой причины заболевания, в штате Невада в 1984 г. Подобные вспышки заболевания наблюдали и раньше – в Лос-Анджелесе в 1934 г., в Исландии в 1948 г., в Лондоне в 1955 г., во Флориде в 1956 г.

Заболевание СХУ получило название после эпидемии в штате Невада (США) в 1984 г. Доктор Поль Чейни, практиковавший в небольшом городке Инклайн-Виллидж, расположенном на берегу озера Тахо, зарегистрировал более 200 случаев этого заболевания. Больные ощущали депрессию, ухудшение настроения, мышечную слабость. У них обнаруживали вирус Эпштейна-Барр либо антитела к нему и к другим вирусам – «родственникам» вируса герпеса.

Этиология СХУ до настоящего времени остается неустановленной, но в подавляющем числе исследований превалирует вирусная теория происхождения заболевания. Убедительными представляются данные о высокой частоте обнаружения герпесвирусов и признаков их реактивации. Еще во время вспышки СХУ в штате Невада у большинства больных были обнаружены повышенные титры антител (АТ) к вирусу Эпштейна – Барр (EBV).

В последние годы, помимо АТ и антигенов (АГ) EBV, у больных СХУ выявляют маркеры других вирусных инфекций: герпесвирус 7-го типа (HHV-7 – ВГЧ-7), цитомегаловирусной (CMV), вируса герпеса I и II типа (HHV-I и HHV-II), энтеровирусов, вируса герпеса 6 типа (HHV-6), и др. Полностью не исключается возможность существования до сих пор не идентифицированного вируса (вероятнее всего, из группы герпес-вирусов), вызывающего СХУ, в то время как другие известные вирусы (EBV, CMV, HHV-6 и др.) могут играть вторичную роль, реактивируясь на фоне нарушений иммунного статуса и поддерживая их.

Многочисленные данные указывают на то, что при СХУ наблюдаются как количественные, так и функциональные иммунологические нарушения.

Среди объективных показателей описывают снижение IgG за счет прежде всего G1- и G3-классов, числа лимфоцитов с фенотипом CD3 и CD4, естественных киллеров, повышение уровня циркулирующих комплексов и антивирусных антител разного типа, повышение β -эндорфина, интерлейкина-1 и интерферона, а также фактора некроза опухоли. У большинства больных СХУ обнаружено уменьшение числа и/или снижение функции естественных киллеров НК-клеток. Таким образом, считается, что изменение фенотипа иммунокомпетентных клеток и дисфункция естественных киллеров – общее проявление СХУ.

В патогенезе СХУ в настоящее время большая роль отводится нарушениям в системе цитокинов. Последние, являясь медиаторами иммунной системы, не только оказывают иммуностропное действие, но и влияют на многие функции организма, участвуя в процессах кроветворения, репарации, гемостаза, деятельности эндокринной и центральной нервной системы (ЦНС). При сбоях в функционировании цитокиновой сети интерлейкины (ИЛ) могут оказывать местное и системное повреждающее действие, поддерживая патологические процессы при ряде острых и хронических заболеваний. При СХУ обнаруживается увеличение содержания отдельных провоспалительных цитокинов, реже отмечается увеличение количества ИЛ, обладающих противовоспалительными свойствами (ИЛ-4, ИЛ-6). Дисбаланс в содержании отдельных цитокинов может играть роль в патогенезе СХУ, в **развитии иммунной и нейроэндокринной дисфункций**, характерных для этого заболевания. Слабость и недомогание при СХУ возникает, в том числе вследствие действия цитокинов на ЦНС.

Очевидным фактором мышечного синдрома у больных СХУ является наличие хронической вирусной инфекции,

которая вызывает изменения цитокинового спектра и появление нейроэндокринных расстройств, вторичных нарушений метаболизма и микроциркуляции в скелетной мускулатуре.

Обследование и диагностику больных СХУ следует начинать с:

- 1) оценки иммунного статуса;
- 2) вирусологического обследования с определением АТ и АГ, **в первую очередь группы герпес-вирусов**, а также исключать наличие маркеров вирусных гепатитов, для чего выполнить лабораторные исследования одним из методов – культуральным, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или иммуноферментным анализом (ИФА);
- 3) проведения анализов на дисбиоз ЖКТ;
- 4) с учетом наличия конкретных симптомов у больного провести обследование:

– ЦНС и периферической нервной системы с использованием при необходимости современных инструментальных методов (ЯМРТ, ПЭТ и др.);

– при выраженном мышечно-суставном синдроме необходимо проводить дифференциальную диагностику по ревматическим болезням;

– исключить онкологическую патологию;

– исключить психические заболевания;

Кроме того, следует использовать рекомендации по диагностике СХУ, выработанные Международной группой по изучению СХУ в 1994 г. опубликованные на основе многолетних исследований в разных странах. Они включают следующие этапы:

– подробный анамнез и физикальное обследование;

– оценка психического статуса (при обнаружении отклонений необходимо провести психиатрическое, психологическое или неврологическое обследование);

– проведение лабораторного обследования (биохимическое исследование крови и мочи);

– проведение дополнительного обследования при наличии клинических показаний с целью исключения другого диагноза.

Если выраженность усталости или другие симптомы не соответствуют критериям СХУ, то такую усталость следует относить к «идиопатической хронической усталости». Термин «продолжительная усталость» применяется к случаям, когда она наблюдается в течение 1 месяца и более (но меньше 6 месяцев).

Лечение СХУ следует начинать с комплекса иммунокоррекции, включающего следующие этапы:

1) проведение комплексной терапии (в случае герпес-вирусной инфекции в активной фазе) – сочетанное использование противогерпетических ХП – ацикловира и его аналогов, фоскарнета и других, интерферонов или индукторов ИФН, т.е. препаратов с разнонаправленными механизмами действия, обеспечивающих синергидный и аддитивный эффект;

2) в случае наличия среднетяжелой или тяжелой форм хронической герпетической инфекции (ХГИ) на фоне иммунодепрессивных состояний (обострения 1 раз в 2 недели, или 1 раз в 2 месяца) провести общеукрепляющее лечение в течение 1–2 месяцев по назначению лечащего врача;

3) нормализация микробиоты пробиотическими препаратами Гиалакт и Витанар по следующей схеме:

– Гиалакт + Витанар по 1 капсуле 3 раза в день перед едой в течение 30 дней (в случае возникновения инфекций ВДП или ЖКТ – дозировку удвоить, антибиотики принимать строго по назначению врача);

– Гиаферон ректально по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней.

С целью подготовки к непосредственно вакцинации – рекомендуется за 2 дня до первой инъекции и 3 дня после нее использовать Гиаферон по 1 свече 2 раза в день ректально;

4) вакцинация вакциной «Витагерпавак» в соответствии с Методическими указаниями МР 3.3.1.002-10 «Иммунизация вакциной «Витагерпавак» (герпетическая культурная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов», утвержденными Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 28 июня 2010 г.

На следующем этапе осуществляется индивидуальная комплексная симптоматическая терапия.

Методика продолжения лечения СХУ в поствакционный период разрабатывается в каждом конкретном случае лечащим врачом.

Реализация впервые разработанной программы «Лечение синдрома хронической усталости» на основе методики иммунокоррекции, включающей применение противогерпесной вакцины «Витагерпавак» и пробиотиков «Гиалакт» и «Витанар» планируется в ряде клиник г. Москвы.

ПРИНЦИПЫ ИММУНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХГИ

Т.В. Хорошева

*Московский центр по лечению дисбактериозов,
аллергий и иммунодепрессивных состояний*

По прогнозам всемирного банка информации проблема герпетической инфекции на ближайшее будущее определяется как «глобальная проблема человечества», что требует всестороннего изучения заболевания и поиска наиболее эффективных средств борьбы с ним.

Имеются данные, что к 5-летнему возрасту около 60% детей уже инфицировано вирусом герпеса, а к 15 годам – почти до 90% детей и подростков. Инфицированность и заболеваемость постоянно повышаются, опережая естественный прирост населения.

Лечение ХГИ является сложной задачей, используются противовирусные препараты, интерфероны и их индукторы. Однако эти препараты не предотвращают появление рецидивов заболевания, но имеют множество побочных эффектов, чаще бывают неэффективными из-за выработанной вирусами резистентности и высокую стоимость такого лечения.

Принципиально иной способ борьбы с герпес-вирусными инфекциями – это специфическая иммунокоррекция, т.е. использование вакцин в лечении как средств специфической профилактики рецидивов инфекции, обусловленных вирусами I и II типа (И.Ф. Баринский, М.С. Воробьева, А.Л. Тищенко).

Основой противорецидивного лечения является базисный препарат – противогерпетическая вакцина (инактиви-

рованная, дивакцина ВПГ-1 и ВПГ-2), направленная на активацию и модуляцию факторов клеточного иммунитета и специфической десенсибилизации организма.

Вакцина «Витагерпавак» (г. Москва) впервые разработана в России (в мировой практике подобного рода вакцин – нет) на перевиваемой линии клеток почек зеленой мартышки Vero B, разрешенных ВОЗ в качестве субстрата для производства вирусных вакцин. Одинадцатилетний опыт применения вакцины «Витагерпавак» на территории РФ выявил высокую эффективность специфической профилактики рецидивов ХГИ.

Вакцина представляет собой лиофилизированный инактивированный антиген вируса простого герпеса 1 и 2 типов, выращенного на перевиваемой линии клеток Vero B. В состав вакцины также входит: стабилизатор – сахароза и желатоза. Визуально это – аморфная масса от желтого до розового цвета, гигроскопичная. Выпускается во флаконах по 0,3 мл, предназначена для внутрикожного введения. Прививочная доза – 0,2 мл. В упаковке – 5 флаконов и инструкция по применению. Срок годности – 2 года.

Цель вакцинации – активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма.

Вакцинация хронически инфицированных ВИЧ людей сопровождается усилением в 3–4 раза специфических реакций Т-клеточного иммунитета (реакции бласттрансформации лимфоцитов – РБТЛ), реакции задержки миграции лимфоцитов (РЗМЛ). Усиление РБТЛ на антигены ВПГ сохранялось в течение 45 дней после курса внутрикожной вакцинации (5 инъекций). Сравнительное изучение активности реакций Т-клеточного иммунитета у вакцинируемых показало усиление специфической Т-киллерной активности лимфоцитов. Вакцинация способствует стимуляции высокой активности НИС-клеток и прекращению вирусемии. Как непосредственно после вакцинации, так и в отдаленные

сроки (6 месяцев после вакцинации) вирусемии у обследованных больных методом ПТ ТР не обнаруживали.

У больных офтальмогерпесом проведение 2 курсов вакцинации в год способствовало повышению уровня IgA в слезной жидкости.

Вакцина «Витагерпавак» уже при первой вакцинации дает значительный иммунокорректирующий эффект, снижая степень иммунных расстройств с 3-й и 2-й степени до 1-й степени. Через 6 месяцев после вакцинации иммунные расстройства соответствуют 1-й степени.

Таким образом, проведенные многолетние клинико-вирусологические исследования по разработке и внедрению в практику инактивированной формалином дивакцины против ВПГ-1 и ВГ1Г-2 показали ее выраженную активность в профилактике рецидивов ХГИ.

Результаты изучения противорецидивной терапии, проведенные за период от 3 до 5 лет у 3000 больных с часто рецидивирующими формами герпетической инфекции, показали, что рецидивы заболевания полностью прекратились у 1890 больных (63%), стали возникать достаточно реже у 810 (27%), и не изменилась частота рецидивов у 240 (8%) больных (А.Л. Тищенко). На примере изучения герпетических кератитов, иридоциклитов и кератоиридоциклитов показано, что в расчете на 1 больного, частота возникновения рецидивов заболевания снижается в 3,2 раза после проведения вакцинации (А.А. Каспаров).

На кафедре кожных и венерических болезней Азербайджанского мед. университета (Баку) показано преимущество применения вакцины «Витагерпавак» (г. Москва) перед, используемой в практике, симптоматической терапией. У 61 больного генитальным герпесом, с частотой рецидивов от 5 до 10 раз в год результаты вакцинации показали, что через 6 месяцев 38 человек (62,3%) прекратили лечение в связи с наступившим улучшением, у 20 человек (52%) из них – симптомы болезни полностью отсутствовали, у 18 человек (48%)

наблюдалось значительное улучшение. Длительность течения рецидивов уменьшилась в среднем с 8 дней до 2–3 дней.

В исследованиях Л.А. Марченко (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН), проведенных у 200 больных рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ), уже через 6 месяцев после вакцинации у 31,5% заболевших наблюдалось значительное улучшение: увеличение межрецидивного периода в 3 раза – до 7 месяцев, у 58% улучшение ремиссии увеличивались в 1,5–2 раза и только у 10,5% больных терапевтический эффект был мало выражен или отсутствовал. Из 200 больных 77 были обследованы через 2 года после регулярной, дважды в год, вакцинации. При этом у 40 больных (52%) клинические симптомы РГИ полностью отсутствовали. Подавляющее большинство из 200 больных прекратило лечение в связи с наступившим улучшением в результате вакцинации.

По данным Н.С. Потекаева и М.А. Самгина (кафедра кожных и венерических болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова), после регулярного применения вакцины у 233 больных рецидивирующим генитальным герпесом наступало удлинение периодов ремиссии заболевания до 1–3 лет. 88 больных обследовались этими авторами через 5 лет после регулярной четырехлетней вакцинации: полное излечение наблюдалось у 42 человек; значительное улучшение – у 24 человек, что соответствовало 75% больных ХГИ.

Внутрикожное введение вакцины не вызывало каких-либо выраженных общих или местных реакций, токсических проявлений и неблагоприятных побочных эффектов.

При вакцинации больных, особенно с тяжелыми формами инфекции выяснилось, что у части больных введение вакцины провоцировало появление рецидивов, т.е. на фоне выраженной иммунодепрессии вакцина не оказывала позитивного действия.

Известно, что манифестация клинических форм герпес-вирусных инфекций становится возможной вследствие наличия у больного первичного иммунодефицита.

Развитие инфекции приводит к формированию вторичных иммунных нарушений, характер повреждения и механизмы изменений иммунитета являются сложными процессами которые обусловлены недостаточностью звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма (И.Ф. Баринский, М.С. Воробьева, А.Л. Тищенко).

Возникла необходимость рассмотреть причины формирования первичного иммунодефицитного состояния, довольно распространенного у населения, практически, всех государств мира.

При анализе эволюции представлений о сущности терапевтических заболеваний за истекшее столетие обращает на себя внимание то, что в начале века доминировала инфекционная патология, которую в конце столетия потеснили терапевтические заболевания и опухоли. Анализируя причины инфаркта миокарда, описанного как казуистика в 1909 г. и получившего очень широкое распространение с конца XX в., было установлено, что характерные для его развития факторы риска имели место и тогда, и они не объясняют скачкообразного роста этого заболевания, в том числе и в благополучных, не воевавших странах. Изменилось у современных людей лишь одно – эндогенный биоценоз, в связи с неоднократным и повторяющимся воздействием различных антибактериальных субстанций, которые попадают в организм человека в виде лекарственных препаратов, с продуктами питания, с водой и т.д., причем указанный процесс продолжает расти в глобальных масштабах и далеко не все отдаленные последствия мы можем оценить на сегодняшний день.

В 1904 г. Нобелевский лауреат И.И. Мечников первым указал на важнейшую роль эндоэкологической системы

кишечника в поддержании здоровья человека и создал первый в мире препарат-пробиотик – мечниковскую простоквашу.

В последние десятилетия начинает приходить понимание того, что человек и его нормальная микрофлора (микробиота) является единой системой и постулат академика А.М. Уголева о том, что высший организм существует как надорганизация, состоящая из доминирующего многоклеточного организма и специфической бактериальной поликультуры – микробиоты, получил дальнейшее и практическое развитие.

Пересмотр роли симбионтной нормофлоры в здоровье человека является серьезным достижением современной науки, которая открывает большие возможности в лечении многих резистентных болезней, в том числе и ХГИ.

Почему же отводится такая глобальная роль микробиоте в поддержании здоровья?

С современных научных позиций нормальная микрофлора (микробиота) представляет собой совокупность всех микроорганизмов, находящихся на коже и слизистых оболочках человека. К основным местам локализации микробиоты в организме человека относятся ЖКТ (где сосредоточено около 60% нормальной микрофлоры), кожа, дыхательные пути, урогенитальная система. Общая масса всех микроорганизмов составляет 2–5 кг, а количество микробных клеток в 100 раз больше собственных клеток организма человека.

Ведущие исследователи в области изучения нормальной микрофлоры установили, что по своему составу и значению для организма человека микробиота является своеобразным дополнительным органом, который выполняет разнообразные сложные жизненно – важные функции. Закономерно предположить, что нарушения в работе нормальной микрофлоры будут самым негативным образом отражаться на состоянии здоровья человека, т.е. на его иммунном статусе.

Функции микрофлоры чрезвычайно важны и определяют в целом жизнеобеспечение микроорганизма, это:

– модулизация иммунитета: представители нормофлоры кишечного микробиоценоза обеспечивают ее, как обеспечивают и «иммунологическую тренировку» организма посредством ингибирования патогенов к кишечной слизи, что обеспечивается действием секреторного иммуноглобулина «А» и контроля численности бактериальных популяций за счет присутствия в этой области антибактериальных Аг и субстанций продуцируемых нормофлорой. Кишечная микрофлора оказывает модулирующее влияние на продукцию цитокинов, на систему комплемента, лимфоцитов, лейкоцитов, гранулоцитов, принимает участие в созревании лимфоидных органов, способствует повышению уровня интерферона, и т.д.:

– синтез аминокислот и белка, т.е. осуществляет морфогенетическое действие(морфогенез): формирует макро и микроструктуры внутренних органов человека;

– синтезирует энергосодержащие субстанции;

– синтезирует нейромедиаторы и антистрессовые пептиды;

– синтезирует витамины, биологически активные вещества и метаболиты, модулирующие различные физиологические реакции;

– обеспечивает антагонистическую активность по отношению к патогенной и условнопатогенной флоре через продукцию «собственных» антибиотиков, перекисей, органических кислот и других антибактериальных субстанций, индукцию эндогенного интерферона, цитокинов и т.д.;

– синтезирует гормоны всех желез внутренней секреции, в том числе стероидов, инсулина;

– участвует в кроветворении, регуляции свертывающей системы крови, регуляции микроциркуляции;

– обеспечивает синтез пищеварительных ферментов, обеспечивает расщепление белков, жиров, углеводов;

- очищает организм от ядов, шлаков, метаболитов;
- обеспечивает противоопухолевый иммунитет;
- нормофлора существенно влияет на метаболические процессы в организме, что ведет к нарушению гомеостаза и развитию метаболического синдрома, к возрастанию уровня патогенных и условно- патогенных микроорганизмов, что приводит во-первых: к развитию хронического воспаления слизистой оболочки органов, во-вторых: к снижению местной иммунной защиты, в третьих: к нарушению морфологии клеток в связи с искажением морфогенеза клеток и тканей. Таким образом, дисбиоз создает условия для возникновения воспалительно-деструктивных изменений слизистых оболочек и органов под влиянием факторов агрессии и бесконтрольного размножения условно-патогенной и патогенной флоры, в т.ч. вирусов и грибов.

В целом на сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что нет ни одной функции организма, на которую тем или иным образом не влиял бы микробиоценоз человека.

Современный этап развития человека характеризуется наличием глубоких противоречий в эволюционно выработанной системе взаимоотношений между организмом человека и его симбионтной нормальной микрофлорой, что привело к развитию глубоких иммунодепрессивных состояний у населения (Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский).

Именно поэтому, коррекция дисбиоза рассматривается в последние годы как одно из приоритетных направлений профилактики и лечения большого количества заболеваний человека. Она основана на применении специфических средств, регулирующих состав и активность микробиоты.

Полученные учеными данные свидетельствуют о том, что в коррекции нарушений микробиоты кроются существенные резервы оказания направленного положительного влияния на состояние иммунитета человека, т.е. на течение и исход болезней.

Клинически дисбиотические нарушения кишечника проявляются ухудшением течения любого основного заболевания. При этом нарастает выраженность клинических симптомов, удлиняются сроки их существования, утяжеляется общее состояние, ухудшаются показатели результатов лечения, чаще наступают рецидивы и варианты осложненного течения основного заболевания – весь этот сценарий в полной мере характеризует течение современной хронической герпетической инфекции. Неуклонное прогрессирование роста и тяжести ХГИ-подтверждение данного постулата.

Совершенно очевидно, что коррекция дисбиотических нарушений должна непременно осуществляться при лечении ХГИ.

Нормальный биоценоз – одно из решающих условий здоровья, в связи с этим ведущими российскими учеными сформулированы новые принципы лечения терапевтических заболеваний (Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский):

- 1) восстановление системы защиты (применение общеукрепляющих средств, витаминов, метаболитов);
- 2) восстановление микробиоты (применение пробиотиков и пребиотиков);
- 3) купирование симптомов болезни (дача симптоматических средств, которые сегодня назначаются врачами как основные).

Сформированы принципы коррекции дисбиотических нарушений:

- соблюдать симбиотичность (стремиться к назначению максимального количества разнообразных штаммов нормофлоры);
- назначать адекватные дозировки бактериальных препаратов (2 мл. на 1 кг веса);
- соблюдать длительность лечения (назначение пробиотиков от 3 до 6 месяцев).

Данным принципам мы следовали при лечении больных с ХГИ.

Методика лечения предусматривала на I этапе: коррекция иммунодепрессии с использованием пробиотиков и общеукрепляющих средств длительностью от 15 дней до 3 месяцев в зависимости от тяжести клинических проявлений и частоты рецидивов.

Соблюдая принцип симбиотичности, больным назначалась пробиотическая схема, содержащая живые культуры:

– бифидобактерий (препарат «Бифидумбактерин», лиофилизат или таблеточная форма);

– лактобактерий («Лактобактерин» – лактобактерии плантарум);

– лактобактерий ацидофильных (3 штамма в препарате «Ацилакт»);

– кишечной палочки (препарат «Бификол» или «Колибактерин»).

– споровые культуры (препарат «Нормоспорин», «Споробактерин», содержащий бациллу субтилис).

Причем пероральные формы сочетались с ректальными лекарственными формами:

– «Ацилакт» в суппозиториях и «Бифидумбактерин» в суппозиториях – чем удавалось увеличивать дозировку полезной биомассы, сохранить бактерии от разрушения в желудке и быстрее накопить полезную биомассу.

Контроль за проводимой пробиотической терапией проводился по клинико-лабораторным показателям.

В случае симптомов выраженных соматических и иммунных нарушений, назначалась общеукрепляющая терапия: в/венные и в/мышечные введения метаболиков, гепатопротекторов, витаминов, кардиотоников и иммуностимуляторов.

На II этапе назначалась вакцинация вакциной «Витагерпавак» в количестве 5 инъекций, прививочная доза – 0,2 мл с интервалами не менее 7–10 дней после очередной инъекции.

Последующая ревакцинация проводилась через 6 месяцев. В случаях тяжелого течения ХГИ еще дважды с интервалом в 3–4 месяца.

В течение 5 лет наблюдалось 218 больных с разными формами ХГИ, в возрасте от 22 до 64 лет. Положительный результат был получен у 86% больных, у 72% – рецидивов не наблюдалось в течении 5 лет, у 12% больных рецидивы стали возникать гораздо реже, носили abortивный характер и выражались в снижении интенсивности субъективного и объективного симптомокомплекса. При этом, улучшалось общее самочувствие больных, наблюдалась положительная достоверная динамика сопутствующих заболеваний ЖКТ, хр. очагов инфекции носоглотки, заболеваний сердца и сосудов, проявлений метаболического синдрома, заболеваний аутоиммунного генеза,

Уместно заметить, что в настоящее время при лечении различных заболеваний усилия врачей направлены на компенсацию измененных структур и функций макроорганизма, но не затрагивают состояние симбионтной флоры. Между тем микробные системы принимают участие в эффективном контроле внутренней среды организма.

В последнее время полностью сформировались предпосылки для широкого применения пробиотиков с целью лечения терапевтических заболеваний, в т.ч. для лечения рецидивирующих герпесвирусных инфекций.

Герпетическая вакцина является основным препаратом, вызывающим стойкий противорецидивный эффект у больных с ХГИ, восстановление эндэкологии у больных с выраженными иммунодепрессивными состояниями позволяет избежать осложнений и появления рецидивов при вакцинации больных, т.е. позволяет оптимизировать ее применение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П.* Питание, микробиоценоз и интеллект человека. – М., 2009.
2. *Ткаченко Е.И., Суворов А.Н.* Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. – М., 2011.

3. *Семенова Т.Б.* Герпетическая вакцина и иммуномодуляторы в противовирусном лечении генитального герпеса.

4. *Баринский И.Ф.* Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века.

ИНФОРМАЦИОННАЯ СПРАВКА О ЗАО «ФИРМА “ВИТАФАРМА”»

В 2016 г. мы празднуем 20-летие существования ЗАО «ФИРМА “ВИТАФАРМА”», подводим итог нашей профессиональной деятельности, а с 2011 г. – в рамках Ярославского фармацевтического кластера, организованного руководством страны с целью оптимального и эффективного развития важнейшей отрасли государственного хозяйства – фармацевтической.

Миссия нашей фирмы – «Здоровье – главное достояние человека». Мы являемся предприятием, посвятившим себя обеспечению жителей России доступными лекарствами. На каждом этапе производства лекарств мы видим перед собой человека, для которого оно предназначено. Все это налагает большую ответственность за качество, эффективность и безопасность наших лекарств.

Основное направление деятельности нашей фирмы – производство иммунобиологических препаратов. Само название говорит о значении данных лекарственных средств, которые входят в государственный перечень жизненно – важных лекарственных препаратов (ЖЕВЛП), которые формируют здоровье человека и его иммунные защитные силы. ЖНВЛП – группа лекарств, без которых невозможно обойтись практическому здравоохранению, особенно – педиатрии. Цены на них контролирует государство (поэтому они дешевые), более высокоэффективные по своему действию на организм человека, чем импортные аналоги.

В последние десятилетия начинает приходить понимание того, что человек и его нормофлора являются единой системой, которая обеспечивает здоровье человека и это является серьезным достижением современной науки, откры-

вает неограниченные возможности в лечении тяжелых и хронических заболеваний человека.

Немного истории. ЗАО «ФИРМА «ВИТАФАРМА» успешно работает с 1996 г.

Продукция предприятия отмечена дипломами, подтверждающими значение и качество лекарственных средств пробиотиков – препаратов, содержащих живые бактериальные культуры нормофлоры человека. Производство пробиотических препаратов, вакцин относится к разряду биотехнологий и является одним из приоритетных направлений развития российской фарминдустрии и медицины, в которых имеются существенные резервы направленного положительного влияния на состояние иммунитета человека, т.е. на течение и исход болезней: АЦИЛАКТ в таблетках и суппозиториях, БИФИДУМБАКТЕРИН – лиофилизат (порошок), в таблетках и суппозиториях, ВИТАНАР, ГИАЛАКТ – в таблетках и капсулах, интерферон содержащий препарат – ГИАФЕРОН в суппозиториях. По некоторым препаратам ВИТАФАРМА занимает лидирующее положение на Российском фармацевтическом рынке.

Мы также производим уникальный препарат ВИТА-ГЕРПАВАК – лечебную инактивированную вакцину против герпеса. Использование вакцины для лечения герпеса получило на западе название «русского метода лечения», получив высокую оценку и признание мирового сообщества.

Витагерпавак способен улучшить крайне тяжелую ситуацию с хроническими герпетическими инфекциями в РФ. В связи с этим в 2010 г. Минздрав РФ выпустил методические рекомендации по использованию вакцины практическим здравоохранением РФ.

Препараты разработаны ведущими российскими учеными НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского и ГУ НИИ ЭМ им. Гамалеи РАМН. Пробиотические препараты проходили клинические испытания на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Полезные бактерии, составляющие основу пробиотиков, играют решающую роль в формировании иммунитета детей и взрослых, осуществляют замену больных и старых клеток в органах человека, синтезируют энергию, витамины, ферменты, биологически активные вещества, гормоны, инсулин, участвуют в расщеплении пищи, кроветворении, уничтожают болезнетворные бактерии, активируют противоопухолевый иммунитет, помогают преодолевать хронические болезни.

По прогнозам экспертов, в том числе западных, медицина ближайшего будущего будет максимально использовать в лечении больных бактериальные препараты. Аптечный перечень через 10 лет на 40% будет состоять из пробиотиков, что подтверждает их значение для восстановления здоровья человека и продолжительности его жизни. Сами препараты, которые мы производим, исключительно полезны для детей и взрослых, без нормофлоры – человек нежизнеспособен. Они избавляют людей от таких бичей нашего времени как слабый иммунитет и дисбактериоз.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
Баринский И.Ф., Лазаренко А.А., Алимбарова Л.М., Сергеев О.В., Махмудов Ф.Р., Мордвинцева Э.Ю. Инактивированная специфическая вакцина против вирусов простого герпеса 1 и 2 типов – «Витагерпавак» средство профилактики рецидивов хронических форм герпетической болезни	6
Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Тищенко А.Л. Комплексный противовирусный препарат для лечения герпетических инфекций «Гиаферон» суппозитории	18
Каспарова Евг.А., Каспарова Е.А., Марченко Н.Р., Фадеева Л.Л., Баринский И.Ф., Павлюк А.С., Каспаров А.А. Система предупреждения рецидивов герпетической рецидивирующей эрозии роговицы с целью снижения устранимой слепоты	29
Кистенева Л.Б. Герпесвирусные инфекции у беременных. Терапевтическая тактика	36
Захарова Т.П., Манухин И.Б., Манухина И.Е. Комплексная терапия генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста	43
Сергеева Н.С., Тищенко А.Л., Зайцева Л.Г., Нагурская Е.В. Новый подход к использованию специфической противогерпетической вакцины для лечения и профилактики рецидивов генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста	50
Махмудов Ф.Р., Баринский И.Ф. Влияние свечевой формы вакцины «витагерпавак» на показатели иммунного статуса у больных генитальным герпесом	59
Алимбарова Л.М. Рациональная терапия герпесвирусной инфекции	65

Лазаренко А.А., Алимбарова Л.М., Мордвинцева Э.Ю., Баринский И.Ф. Разработка технологии получения свечевой формы препарата иммуноглобулинов человека с высокими титрами антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов для лечения хронических форм герпетической болезни	73
Львов Н.Д., Потапова Л.А., Мельниченко А.В., Мезенцева М.В. Диагностика HHV-8-индуцированной инфекции при Саркоме Капоши	90
Львов Н.Д., Панюкова Е.М. Новые подходы к диагностике герпесвирусной инфекции у женщин с заболеваниями шейки матки	97
Ковалев М.И. Лечение синдрома хронической усталости на основе методики иммунокоррекции, включающей применение противогерпесной вакцины «Витагерпавак» и пробиотиков «Гиалакт» и «Витанар»	107
Хорошева Т.В. Принципы иммунотерапии больных с ХГИ	113
Информационная справка о ЗАО «ФИРМА «ВИТАФАРМА»»	125

Научное издание

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Издание подготовлено в авторской редакции

Компьютерная верстка *Н.В. Малаховская*
Дизайн обложки *М.В. Рогова*

Подписано в печать 18.05.2016. Формат 60×84/16
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Таймс
Усл. печ. л. 7,67. Тираж 500 экз. Заказ 619

Российский университет дружбы народов
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

Типография РУДН
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

Тел.: (495) 952-04-41

ДЛЯ ЗАПИСЕЙ
