

НИО клинической иммунологии ФГУЗ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России

## Роль иммулотропной терапии в повышении эффективности лечения герпес-вирусных инфекций

Были обследованы и пролечены в период ремиссии 100 пациентов с хронической герпетической инфекцией различной локализации в возрасте от 19 до 59 лет, 13 пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом герпетической природы и 50 женщин в возрасте от 18 до 39 лет с невынашиванием беременности. Особенностью обследованных пациентов с рецидивирующей инфекцией, вызванной ВПГ, были нарушения в продукции интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$ , а также сниженное количество клеток с цитотоксической активностью ( $CD3^+CD8^+$  и  $CD3^-CD16^+$ ). Использование иммулотропных препаратов Деринат и Ферровир, механизмом действия которых является непосредственное влияние на нуклеотидную регуляцию иммунного ответа, крайне эффективно при терапии герпес-вирусных инфекций в период ремиссии, что подтверждается не только клиническими, но и лабораторными данными.

Вирусы герпеса широко распространены в человеческой популяции, способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [1].

В табл. 1 представлена классификация вирусов герпеса, семейство которых состоит из 8 типов вирусов. 1-й, 2-й, 4-й и 5-й типы вирусов наиболее распространены в человеческой популяции [2].

«Входными воротами» для вирусов герпеса, имеющих тропизм к эпителиальным клеткам и лимфоцитам, являются слизистые оболочки ротоглотки, верхних дыхательных путей и половых органов, а при трансплантации органов и тканей — кровь [3].

Известно, что вирусами простого герпеса (*Herpes simplex virus* type 1 и type 2) инфицировано 65–90% взрослого и детского населения планеты, причем па-

тология, вызываемая этими вирусами, крайне разнообразна и тяжело поддается лечению. В МКБ-10 выделяются следующие заболевания:

- герпетическая экзема (везикулярный дерматит, гингивостоматит, фаринготонзиллит);
- герпетический менингит и энцефалит;
- герпетическая болезнь глаз;
- диссеминированная герпетическая болезнь;
- герпетические инфекции половых органов и мочевого тракта.

Цитомегаловирус (ЦМВ), относящийся к  $\beta$ -подсемейству вирусов герпеса, характеризуется пожизненным персистированием в организме и образованием в пораженных органах специфических гигантских клеток — цитомегалов. Цитомегаловирусная инфекция, как и инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса, характеризуется многообразием клинических проявлений. И при первичном инфицировании, и при реактивации цитомегаловирусной инфекции может развиваться интерстициальная пневмония, гепатит с холестатическим компонентом, энтероколит, хориоретинит, а при наличии предшествующего иммунодефицита — менингоэнцефалит, язвенное поражение кишечника и пищевода. Врожденная цитомегаловирусная инфекция возникает при инфицировании матери во время беременности и при обострении латентной инфекции. Характер поражения плода зависит от сроков гестации, при которых происходит инфицирование: при ранних сроках возможны выкидыш, гибель плода, мертворождение или рождение с пороками развития, при поздних у новорожденного наблюдаются лихорадка, желтуха, геморрагии на коже, гепатоспленомегалия, поражение легких, ЦНС, пищеварительного тракта [1, 4].

Распространенность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр, приближается к инфицированности вирусом простого герпеса [5]. Острая инфекция может

Таблица 1. Классификация вирусов герпеса

Подсемейство <i>Herpesvirinae</i>	Локализация при латентной инфекции	Род	<i>Human Herpes virus</i>	Наименование
Альфа	Нервные ганглии, нейроны	1. <i>Simplex</i> 2. <i>Varicello</i>	1 2 3	<i>Herpes simplex virus type 1</i> <i>Herpes simplex virus type 2</i> <i>Varicella-Zoster virus</i>
Бета	1. Миндалины, почки 2. Лимфоидная ткань	1. <i>Cytomegalo</i> 2. <i>Roseolo</i>	5 6 7	<i>Cytomegalovirus</i> <i>Human herpes-virus 6</i> <i>Human herpes-virus 7</i>
Гамма	Лимфоидная ткань	1. <i>Lymphocrypto</i> 2. <i>Rhadino</i>	4 8	<i>Epstein-Barr virus</i> <i>Kaposi's sarcoma associated virus</i>

протекать как в легкой форме, так и в крайне тяжелой. При хронизации процесса наблюдаются длительный субфебрилитет, постоянное чувство усталости, периодические боли в горле, увеличение шейных лимфоузлов, в ряде случаев гепато- и спленомегалия [5].

В настоящий момент в мире выработаны общие принципы лечения герпес-вирусных инфекций в острый период [1]. Необходимо использовать системное введение средств, прекращающих репликацию вируса (Ацикловир, Зовиракс, Валтрекс, Ганцикловир). Местное использование противовирусных препаратов целесообразно при инфекции, вызываемой вирусами простого герпеса, вирусом *Varicella-Zoster*. Многие авторы предлагают использовать при острой инфекции иммуномодуляторы, антиоксиданты, а при выраженном экссудативном компоненте — ингибиторы простагландинов [1, 4].

В случае хронической инфекции, вызванной вирусами герпеса, необходимо проводить терапию и в период ремиссии. Целью проводимой терапии является продление ремиссии и, при возможности, проведение в дальнейшем вакцинации. На этом этапе иммуотропная терапия играет едва ли не главную роль, хотя препараты, прекращающие репликацию, также должны использоваться короткими курсами. Следует отметить, что множество отечественных иммуотропных препаратов позиционируются как лекарственные средства, которые могут успешно бороться с герпес-вирусными инфекциями. Перечень отечественных препаратов — иммуномодуляторов, обладающих активностью против вирусов герпеса, представлен ниже.

#### Иммуотропные препараты, обладающие активностью против вирусов герпеса

Аллокин	Гроприносин	Панавир
Арбидол	Деринат	Полудан
Алломедин (мазь)	Изопринозин	Реаферон
Амиксин	Иммуномакс	Реаферон ЕС липинт
Виферон	Имунофан	Тимоген
Галавит	Интераль	Ферровир
Глютаксим	Кипферон	Циклоферон
Генферон	Ликопид	Эпиген-интим
	Неовир	

Известно, что иммуотропная терапия в период ремиссии должна проводиться на основании данных иммунологического обследования.

Сложности в интерпретации данных лабораторного обследования, необходимость достижения более высокой эффективности проводимой терапии герпес-вирусных инфекций определили цель проведенного исследования.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Алгоритм постановки диагноза герпес-вирусной инфекции состоял из следующих этапов:

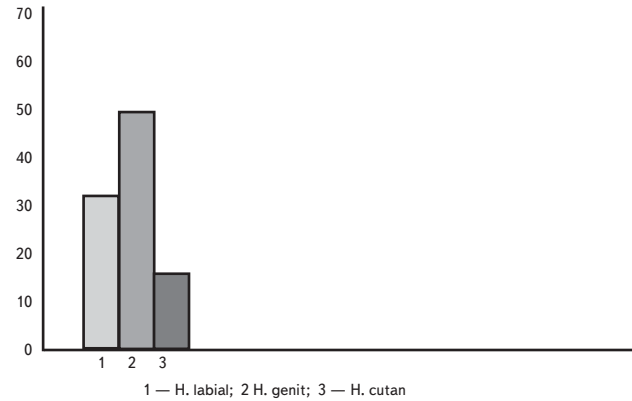


Рис. 1. Локализация герпетических высыпаний у обследованных пациентов

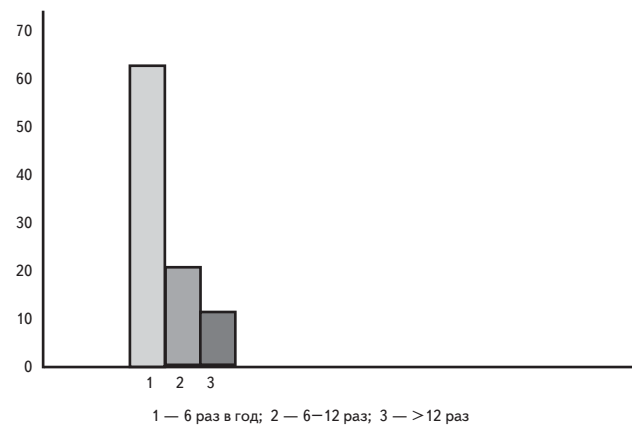


Рис. 2. Частота обострений герпетической инфекции у обследованных пациентов (n = 100)

- сбор анамнеза и выявление характерных данных;
- выявление при объективном осмотре характерной клинической картины;
- подтверждение данных клинического обследования лабораторными исследованиями.

#### Методом ИФА:

- выявлялись специфические антитела к ранним белкам вируса (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ);
- выявлялись специфические антитела классов Ig M и Ig G;
- выявлялись специфические антитела к капсидному и ядерному антигенам;
- оценивалась avidность антител.

Методом ПЦР-диагностики вирусов в биологических жидкостях в ряде случаев подтверждалась репликация вируса.

Были обследованы и пролечены в период ремиссии 100 пациентов с хронической герпетической инфекцией различной локализации в возрасте от 19 до 59 лет.

Распределение пациентов по локализации высыпаний представлено на рис. 1. Как видно из диаграммы, у обратившихся к клиническому иммунологу пациентов доминировал генитальный герпес. Это связано, по-

видимому, с тем, что такие больные являются наиболее социально дезадаптированными [2].

Частота обострений герпетической инфекции у обследованных пациентов была следующей: у 65% пациентов 1 раз в 2 мес, у 22% пациентов — 6–12 раз в год и у 13% — чаще 1 раза в месяц (рис. 2).

Проведено иммунологическое обследование и лечение 13 пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом герпетической природы.

Кроме этого, на наличие герпес-вирусных инфекций были обследованы 50 женщин в возрасте от 18 до 39 лет (средний возраст  $26 \pm 2$  года) с невынашиванием беременности (повторные самопроизвольные выкидыши на сроках 7–9 нед. беременности). У 18 из них (36%) наиболее вероятной причиной выкидыша (на фоне исключения других причин) явилась реактивация ЦМВ. У всех пациенток клинические проявления ЦМВИ отсутствовали. В сыворотке периферической крови обнаружены высокоavidные антитела класса Ig G к ЦМВ в концентрации от 154,4 до 347,6 ед./мл (в среднем величина данного показателя составила  $227,8 \pm 13,4$  ед./мл при норме до 9 ед./мл). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) была выявлена ДНК возбудителя в секрете цервикального канала.

Клиническими критериями эффективности лечения у пациентов, страдающих инфекцией, вызванной ВПГ, было удлинение периодов ремиссии, у женщин с латентной ЦМВ-инфекцией — восстановление фертильности.

Лабораторные критерии эффективности лечения:

- отрицательные результаты ПЦР;
- отсутствие антител класса Ig M;
- достоверное снижение концентрации специфических антител класса Ig G;
- снижение выраженности нарушений иммунитета [6, 7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов с рецидивирующей инфекцией, вызванной ВПГ, в ремиссии проводилось иммунологическое обследование. Особенностью обследован-

ных пациентов были нарушения продукции интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$ , а также сниженное количество клеток с цитотоксической активностью ( $CD3^+CD8^+$  и  $CD3^-CD16^+$ ) (табл. 2).

Как известно, существует нуклеотидная регуляция клеток иммунной системы. Эффекты нуклеотидов проявляются при их связывании с пуриnergическими (P2) рецепторами на поверхности клеток [8, 9].

Клетки иммунной системы отвечают на нуклеотидные стимулы пролиферацией, дифференцировкой, хемотаксисом, секрецией цитокинов, высвобождением лизосомальных компонентов и генерацией свободных радикалов кислорода или оксида азота. Таким образом, нуклеотиды модулируют воспаление и иммунный ответ.

На поверхностях клеток существуют, по крайней мере, 15 рецепторов, активируемых нуклеотидами. В соответствии с их молекулярной структурой, P2-рецепторы сгруппированы в два подсемейства: P2X и P2Y. На дендритных клетках (DC) человека экспрессированы рецепторы P2X4, P2X5 и P2X7, а также P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11 и P2Y12, на полиморфноядерных лейкоцитах (PMN) — рецепторы P2Y и P2X, на нейтрофилах — P2Y1,2,4,6,11,14 и P2X1,4,5,7. Т-лимфоциты экспрессируют рецепторы P2Y и P2X, В-лимфоциты — рецепторы P2Y, NK, и NKT-клетки — рецепторы P2Y1 P2X4 и P2X7 [8–10].

Препаратами, оказывающими влияние на нуклеотидную регуляцию иммунитета, являются Деринат, представляющий собой натриевую соль олигомеров ДНК с относительной молекулярной массой 270–500 кДа, и Ферровир (комплекс дезоксирибонуклеата натрия с железом). Молекулы ДНК с такой молекулярной массой проникают в клетки путем пиноцитоза и подвергаются гидролизу, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации нуклеотидов, которые активно выходят из клеток во внеклеточную среду. Здесь они связываются с пуриновыми рецепторами клеток микроокружения и циркулирующих клеток крови [8–10].

Таблица 2. Особенности параметров иммунитета у пациентов с рецидивирующей инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса

Показатель	Здоровые (n = 50)	Пациенты с ВПГ (n = 100)
$CD3^+CD8^+$ , %	$28,8 \pm 3,4$	$18,2 \pm 2,1^*$
$CD3^+CD8^+$ абс, мм <sup>3</sup>	$551 \pm 80$	$280 \pm 40^*$
$CD3^-CD16^+$ , %	$10,6 \pm 1,6$	$5,1 \pm 0,9^*$
$CD3^-CD16^+$ абс, мм <sup>3</sup>	$205 \pm 35$	$102 \pm 15^*$
ИФН- $\alpha$ спонтанная продукция	$41 \pm 11$	$70 \pm 15$
ИФН- $\alpha$ индуцированная	$173 \pm 41$	$60 \pm 10^*$
ИФН- $\alpha$ в сыворотке крови	$42 \pm 9$	$80 \pm 12^*$
ИФН- $\gamma$ спонтанная продукция	$31 \pm 17$	$120 \pm 20^*$
ИФН- $\gamma$ индуцированная	$1498 \pm 315$	$800 \pm 100$
ИФН- $\gamma$ в сыворотке крови	$28 \pm 7$	$90 \pm 20^*$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Таблица 3. Показатели иммунитета у пациентов с рецидивирующей инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, до и после терапии Деринатом

Показатель	Здоровые (n = 50)	Пациенты с ВПГ до лечения (n = 100)	Пациенты с ВПГ после лечения (n = 100)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	28,8 ± 3,4	18,2 ± 2,1*	21,0 ± 3,0
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> абс, мм <sup>3</sup>	551 ± 80	280 ± 40*	360 ± 54
CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> , %	10,6 ± 1,6	5,1 ± 0,9*	9,1 ± 1,0
CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> абс, мм <sup>3</sup>	205 ± 35	102 ± 15*	170 ± 10
ИФН-α спонтанная продукция	41 ± 11	70 ± 15	50 ± 15
ИФН-α индуцированная	173 ± 41	60 ± 10*	90 ± 10
ИФН-α в сыворотке крови	42 ± 9	80 ± 12*	40 ± 10
ИФН-γ спонтанная продукция	31 ± 17	120 ± 20*	80 ± 20
ИФН-γ индуцированная	1498 ± 315	800 ± 100	1100 ± 175
ИФН-γ в сыворотке крови	28 ± 7	90 ± 20*	50 ± 15

\* p &lt; 0,05 по сравнению с контролем.

Результатом этих взаимодействий являются активация процессов клеточного и гуморального иммунитета, индукция Th1 типа ответа, увеличение количества CD8, CD16 клеток, усиление противовирусной защиты, стимуляция лейкопоэза.

В лечении пациентов с рецидивирующей инфекцией, вызванной ВПГ, и находящихся в ремиссии, Деринат использовался в инъекциях (5,0 мл 1,5% раствора внутримышечно через день, всего 5–10 инъекций), а затем 0,25% в виде капель в нос в течение 2 недель. При генитальном герпесе 10,0 мл 0,25% Дерината вводили в виде микроклизм через день, количество микроклизм не менее 5.

Было отмечено удлинение периода ремиссии: если у 14% пациентов он составлял 2 недели, у 22% — 4 недели, а у 64% более 8 недель, то после терапии у 31% пациентов ремиссия превысила 4 недели, а у 69% — 3 мес. Данные представлены на рис. 3.

У 35 пациентов в результате длительного течения заболевания, вызванного ВПГ, отмечалась лейко- и лимфопения. В ходе терапии количество лейкоцитов и лимфоцитов восстановилось. Данные представлены на рис. 4.

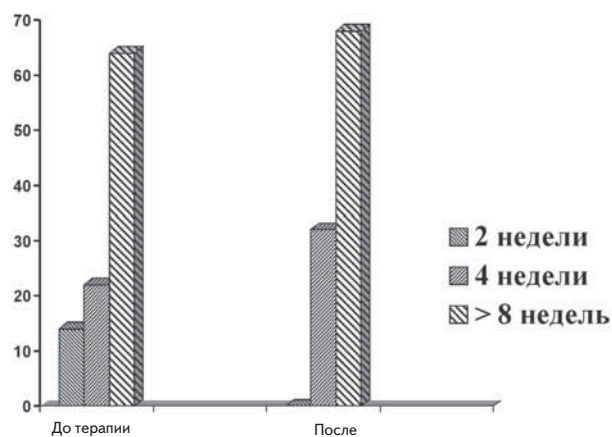


Рис. 3. Длительность ремиссии после проведенной терапии герпетической инфекции (n = 100)

У больных, леченных Деринатом, также отмечалось улучшение лабораторных показателей противовирусной защиты (нормализовались количество клеток-киллеров и продукция интерферонов). Иммунологические показатели представлены в табл. 3.

Использование 0,25% Дерината для лечения афтозного стоматита (капли в нос, обработка афт) также привело к улучшению клинического течения заболевания (рис. 5).

Хорошие результаты были получены при лечении ЦМВ-инфекции у 18 женщин с повторными выкидышами в ранние сроки беременности препаратом Ферровир. Ферровир вводили внутримышечно по 5 мл 2 раза в сутки ежедневно. Курс лечения составил 10 дней.

Эффективность лечения оценивали через 3 мес. Отмечено, что после курса терапии уровень антител класса Ig G к ЦМВ снизился более чем в 4 раза: с 227,8 ± 13,4 до 41,4 ± 3,2 ед./мл. Ни в одном случае в биологическом материале, полученном из цер-

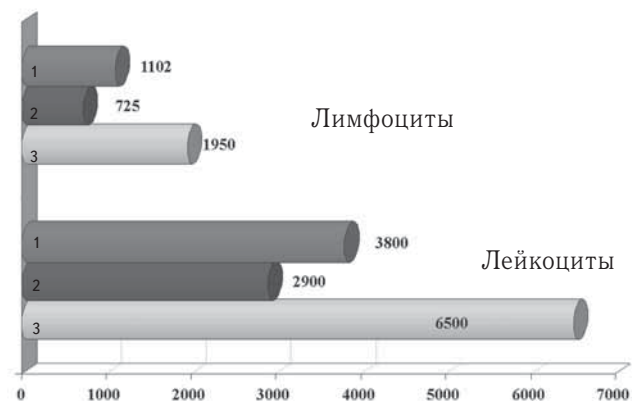


Рис. 4. Результаты лечения Деринатом пациентов с лейкопенией и лимфопенией, развившейся на фоне рецидивирующей герпетической инфекции (n = 35):

1 — после лечения; 2 — до лечения; 3 — контроль

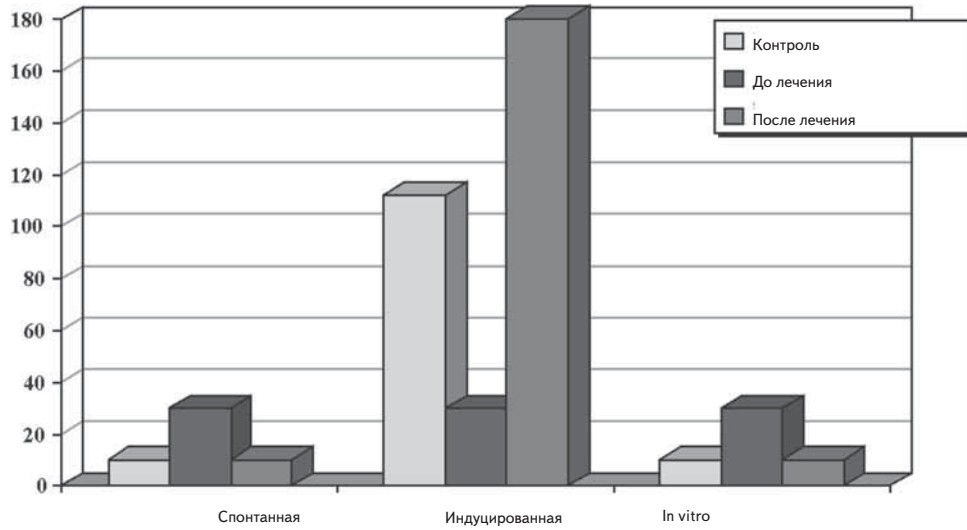


Рис. 6. Изменение продукции интерферона-α у женщин с цитомегаловирусной инфекцией и нарушением фертильности до и после лечения Ферровиром

викального канала, не была выявлена ДНК ЦМВ. Впоследствии 12 женщин из 18 (66,6%) родили здоровых детей.

На рис. 6 и 7 представлены результаты иммунологического обследования женщин до и после терапии Ферровиром. Видно, что в ходе терапии показатели клеточного и цитокинового звеньев иммунитета нормализуются.

Таким образом, использование иммуностропных препаратов Деринат и Ферровир, механизмом действия которых является непосредственное влияние на нуклеотидную регуляцию иммунного ответа, очень эффективно при терапии герпес-вирусных инфекций в период ремиссии, что подтверждается не только клиническими, но и лабораторными данными.

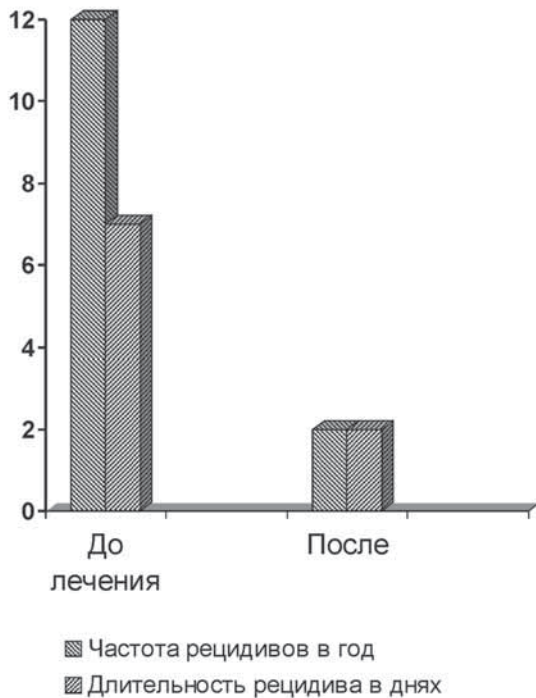


Рис. 5. Использование 0,25% Дерината в лечении рецидивирующего афтозного стоматита у детей (n = 8) и взрослых (n = 5)

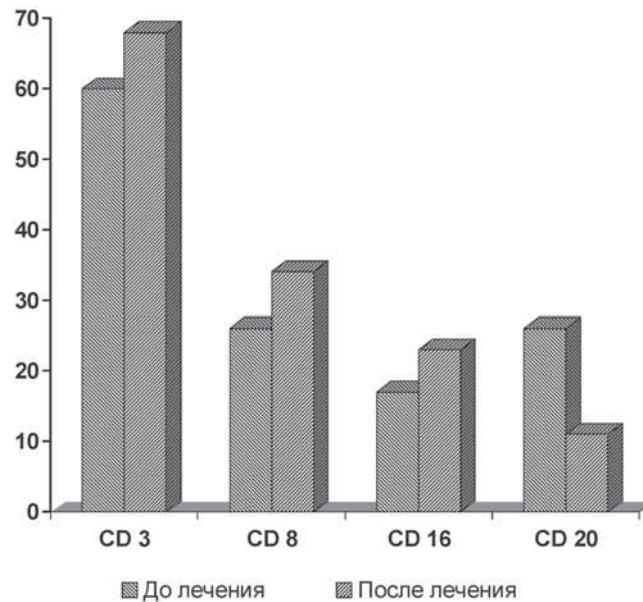


Рис. 7. Влияние Ферровира на показатели иммунитета у женщин с цитомегаловирусной инфекцией

## Литература

1. *Исаков В. А.* Герпес-вирусная инфекция. Рекомендации для врачей / В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов. — СПб., 2006. — 96 с.
2. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / под ред. О. И. Киселева, И. Г. Маринича, А. А. Сомининой. — СПб., 2003. — 244 с.
3. Герпетическая инфекция : учебно-метод. пособие / под ред. В. А. Мартынова — Рязань, 2007. — 63 с.
4. *Бортникова О. Г.* Герпес-вирусные инфекции как причина проявления различных синдромов у детей раннего возраста / О. Г. Бортникова, В. В. Зотова, В. Л. Павленко [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 38.
5. *Дроздова М. В.* Клинико-лабораторный мониторинг маркеров вируса Эпштейна – Барр у детей с лимфопролиферативным синдромом / М. В. Дроздова, Е. В. Тырнова, Н. Н. Науменко // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 43.
6. *Ashcraft K. A.* Psychological stress impairs the local CD8+ cell response to mucosal HSV-1 infection and allows for increased pathogenicity via a glucocorticoid receptor-mediated mechanism / K. A. Ashcraft, J. Hunzeker, R. H. Bonneau // Psychoneuroendocrinology. — 2008. — Vol. 33 (7). — P. 951–963.
7. *Nandakumar S.* Natural killer cells as novel helpers in anti-herpes simplex virus immune response / S. Nandakumar, S. N. Woolard, D. Yuan [et al.] // J. Virol. — 2008. — Vol. 82 (21). — P. 10820–10831.
8. *Lazarowski E. R.* Mechanisms of Release of Nucleotides and Integration of Their Action as P2X- and P2Y-Receptor Activating Molecules / E. R. Lazarowski, R. C. Boucher, K. T. Harden // Mol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 64. — P. 785–795.
9. *Lemoli R. M.* Extracellular nucleotides are potent stimulators of human hematopoietic stem cells in vitro and in vivo / R. M. Lemoli, D. Ferrari, M. Fogli [et al.] // Blood. — 2004. — Vol. 104. — P. 1662–1670.


**МОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»  
ПЛАН КОНФЕРЕНЦИЙ И ВЫСТАВОК НА 2009 ГОД**

20 – 23 октября


**XIV РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС  
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ**  
ортопедия-травматология-протезирование-реабилитация

пл. Победы, д. 2, ИНФОРМАЦИОННО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР, Санкт-Петербург, Россия

21 – 23 октября


**Российская научно-практическая конференция  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ  
ПОЖИЛОГО ЧЕЛОВЕКА**

2 – 3 ноября

**VIII КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО АРТРОСКОПИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА**
Москва,  
Российская Академия Государственной Службы при Президенте РФ

Во время всех конференций будут организованы выставки.  
Подробную информацию об условиях участия вы можете получить в оргкомитете

Тел / факс: (812) 541-8893, (812) 542-2225  
(812) 542-3591, (812) 542-7291

E-mail: [ph@peterlink.ru](mailto:ph@peterlink.ru)  
<http://www.congress-ph.ru>



**БОЛЬНИЦА**  
Санкт-Петербург



Совместно с:  
**ФАРМАЦИЯ**  
Санкт-Петербург

**14-я Международная  
выставка  
по здравоохранению**



Ленэкспо  
Санкт-Петербург

**7-9 октября  
2009**

**Все лучшее для мира медицины!**



Организаторы:



primexpo



IFE GROUP PLC

Тел.: +7 (812) 380 6006

+7 (812) 380 6000

Факс: +7 (812) 380 6001

E-mail: med@primexpo.ru



ufi

[www.primexpo.ru/hospital](http://www.primexpo.ru/hospital)