

В. А. Исаков, Е. И. Архипова,  
Д. В. Исаков

# Герпесвирусные инфекции человека



Санкт-Петербург  
СпецЛит

**В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков**

# **ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА**

*Руководство для врачей*

2-е издание, переработанное и дополненное

Санкт-Петербург  
СпецЛит  
2013

Рецензенты:

Ю. В. Лобзин — заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор, директор ФГУ НИИ детских инфекций федерального медико-биологического агентства;

Г. С. Архипов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ИМО Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, заслуженный работник высшей школы

**Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В.**

И85 Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. В. А. Исакова. — СПб. : СпецЛит, 2013. — 2-е изд., перераб. и доп. — 670 с. : ил. — ISBN 978-5-299-00454-0

**Isakov V. A., Arhipova E. I., Isakov D. V.**

Herpesviral infections in human (2nd edition, revised and enlarged): Guidelines for physicians. — Saint-Petersburg : SpecLit, 2013. — 670 pp.

В книге освещены вопросы эпидемиологии, иммунопатогенеза и патоморфологии, клинической картины и лабораторной диагностики, основные принципы комплексной терапии и профилактики больных герпесвирусными инфекциями (в том числе генитальным герпесом, офтальмогерпесом) с поражением различных органов и систем. Подробно изложены вопросы влияния герпетической инфекции на беременность, плод и новорожденного, тактика ведения беременных с герпесом. Изложены особенности клиники и лечения, классификация простого герпеса у лиц с иммунодефицитными состояниями. Дана информация о новых противовирусных, иммунотропных средствах и вакцинах, применяемых для лечения больных герпесвирусными инфекциями. Показана эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении вирусно-бактериальных инфекций урогенитального тракта.

Руководство предназначено для акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, инфекционистов, офтальмологов, педиатров, терапевтов, клинических иммунологов и вирусологов, научных сотрудников, врачей общей практики, аспирантов, клинических ординаторов, интернов и студентов медицинских вузов.

Current guidelines highlights aspects of epidemiology, immunopathogenesis and pathomorphology, clinical picture, laboratory diagnostics, basics of combined therapy and prophylaxis in patients with herpesviral diseases (including genital herpes, ophthalmic herpes) developed in different organs and systems of the body. Issues connected to effects of herpesviral infection on gestation course, fetus and newborn children as well as maintenance of pregnant women are described in detail. Specifics of clinical picture, treatment, classification of HSV infection in patients with immunocompromised conditions were paid special attention in the text of the guidelines. In addition, novel antivirals, immunotropic medicines and vaccines applied for treatment of patients with herpesviral infections are addressed. Finally, efficacy of systemic enzyme therapy applied for combined treatment of mixed viral-bacterial infections of urogenital tract was discussed.

For Ob/Gyn, dermatovenerologists, infectiologists, oculists, general practitioners, clinical immunologists and virologists, scientific researchers, PhD students, residents, interns and medical students.

УДК 616-018.1-095:578.245-078

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения .....	6
Предисловие (Ершов Ф. И.) .....	12
Введение .....	15
<b>Глава 1.</b> Этиология. Характеристика герпесвирусов (Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В.) .....	17
1.1. Классификация вирусов герпеса .....	17
1.2. Структура вирусов герпеса .....	21
1.3. Характеристика представителей семейства герпесвирусов .....	23
<i>Литература</i> .....	34
<b>Глава 2.</b> Эпидемиология герпесвирусных инфекций (Архипова Е. И., Исаков В. А., Калугина М. Ю., Исаков Д. В.) .....	35
2.1. Источник герпетической инфекции и механизмы ее передачи. ....	35
2.2. Восприимчивость человека к герпетической инфекции и показатели заболеваемости .....	37
<i>Литература</i> .....	49
<b>Глава 3.</b> Патогенез и иммунология герпесвирусных инфекций (Исаков Д. В., Исаков В. А., Архипова Е. И.) .....	50
3.1. Механизмы репродукции вирусов герпеса .....	50
3.2. Цитомегаловирусная инфекция .....	55
3.3. Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса .....	57
3.4. Новые сведения об иммунопатогенезе герпесвирусных инфекций. .	59
3.5. Молекулярные механизмы уклонения вирусов от иммунной атаки. .	71
3.6. Молекулярные механизмы модуляции активности естественных киллеров вирусами .....	81
<i>Литература</i> .....	86
<b>Глава 4.</b> Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций (Исаков В. А., Смирнова Т. С., Исаков Д. В., Волгек И. В.) .....	87
4.1. Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций .....	87
4.2. Новые технологии лабораторной диагностики вирусных и бактериальных инфекций .....	105
4.2.1. Диагностика TORCH-инфекций (Дробченко С. Н., Савигова А. М., Шипицына Е. В., Шалено К. В., Ткаченко С. Б.) .....	105
4.2.2. Тест-системы ЗАО «ЭКОлаб» для диагностики простого герпеса и цитомегаловирусной инфекции (Марданлы С. Г., Николаева Е. Г.)	108
4.3. Персонализированная терапия урогенитальных инфекций (Волгек И. В., Петров А. С., Исаков В. А.) .....	118
4.4. Применение проточной цитофлуорометрии для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов (Акинфиева О. В., Бубнова Л. Н.) .....	126
4.5. Лабораторная диагностика ЦМВ-инфекции у реципиентов почечного трансплантата (Гаранжа Т. А., Суворова П. А., Мосейвили Э. Г., Тихомиров Д. С., Тушалева Т. А., Пурлю Н. В., Бирюкова Л. С., Филатов Ф. П.) .	127
4.6. Клинико-этиологические особенности моно- и смешанных микоплазменных инфекций урогенитального тракта (Егоров А. А., Стуколкина Н. Е., Федюра И. Ф., Волков А. В., Чеботкевич В. Н.) .....	129
4.7. Рекомендации по забору и транспортировке образцов клинического материала .....	135
4.8. Основные коммерческие тест-системы для диагностики герпесвирусных инфекций. ....	137
<i>Литература</i> .....	139



<b>Глава 5. Клинические проявления герпесвирусных инфекций (Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В., Корягин В. Н., Калугина М. Ю., Сизова Н. В., Яковлев А. А., Анищик В. А.)</b>	140
5.1. Инфекции, обусловленные вирусами простого герпеса	142
5.2. Клиника герпесвирусных инфекций	165
5.3. Опоясывающий герпес	174
5.4. ВЭБ-инфекция	179
5.5. Инфекция ВГЧ-6 и ВГЧ-7	189
5.6. Инфекция, ассоциированная с ВГЧ-8	202
5.7. Мезенхимальная дисплазия, остеохондроз позвоночника и герпетическая инфекция. Новый взгляд на этиопатогенез клапанных пороков сердца (Митрофанова Л. Б., Митрофанов Н. А.)	205
5.8. Урогенитальный герпес	209
5.8.1. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего генитального герпеса	209
5.8.2. Инаппарантные (бессимптомные) формы генитального герпеса	214
5.8.3. Клинико-иммунологические особенности атипично протекающей герпетической инфекции при невынашивании в первом триместре беременности	220
Литература	226
<b>Глава 6. Герпетическая инфекция глаз (офтальмогерпес) (Мошетьева Л. К., Чернакова Г. М.)</b>	229
6.1. Патогенез офтальмогерпеса	229
6.2. Клинические формы офтальмогерпеса	231
6.3. Лечение офтальмогерпеса	233
Литература	239
<b>Глава 7. Герпесвирусы и репродуктивное здоровье человека (Исаков В. А., Куц А. А., Науменко В. А., Ярославский В. К.)</b>	239
7.1. Значение герпесвирусов в этиологии бесплодия (Куц А. А., Науменко В. А.)	239
7.1.1. Герпесвирусы и мужское бесплодие	240
7.1.2. Роль мужского фактора в вертикальной передаче герпесвирусов	252
7.1.3. Герпесвирусы и женское бесплодие	259
7.2. Герпесвирусы и беременность	268
Литература	288
<b>Глава 8. Герпес у лиц со сниженным иммунным статусом (Исаков В. А., Исаков Д. В., Аспель Ю. В.)</b>	292
8.1. Герпес у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом	292
8.2. Герпес у онкогематологических больных	314
8.3. Особенности герпетической инфекции у больных гриппом и ОРЗ	327
Литература	333
<b>Глава 9. Лечение герпесвирусных инфекций (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В.)</b>	335
9.1. Общие принципы терапии вирусных инфекций	335
9.2. Этапное лечение и диспансеризация больных рецидивирующим герпесом	339

9.3. Эффективность комплексной терапии тяжелых форм ГГ с монотонным типом рецидивирования. ....	352
9.4. Терапия генитального герпеса у беременных .....	358
9.5. Лечение герпеса у лиц со сниженным иммунным статусом .....	367
9.6. Терапия опоясывающего герпеса и синдрома постгерпетической невралгии .....	375
9.7. Лечение бактериальных инфекций, сопутствующих генитальному герпесу .....	385
9.7.1. Клинико-иммунологическая характеристика больных с вирусно-бактериальными инфекциями УГТ .....	389
9.7.2. Общие рекомендации при лечении больных урогенитальным хламидиозом. ....	395
9.7.3. Общие рекомендации при лечении гарднереллеза, микоплазмоза (уреаплазмоза) и трихомониаза .....	407
9.8. Этиотропная терапия хронического урогенитального хламидиоза ..	410
<i>Литература</i> .....	418
<b>Глава 10.</b> Системная энзимотерапия в комплексном лечении урогенитальных инфекций ( <i>Стернин Ю. И., Исаков В. А.</i> ) .....	421
10.1. Препараты системной энзимотерапии .....	421
10.2. Фармакологические свойства препаратов системной энзимотерапии ..	424
10.3. Показания и противопоказания к применению системной энзимотерапии. ....	430
10.4. Системная энзимотерапия в комплексном лечении урогенитальных инфекций .....	437
10.5. Эффективность системной энзимотерапии в лечении опоясывающего герпеса. ....	446
10.6. Использование системной энзимотерапии у детей и подростков для лечения заболеваний урогенитального тракта .....	457
<i>Литература</i> .....	463
<b>Глава 11.</b> Лекарственные препараты для терапии герпесвирусных инфекций у взрослых и детей ( <i>Исаков В. А., Исаков Д. В., Лобзин С. В., Шишкин М. К.</i> ) .....	466
11.1. Перспективы терапии герпесвирусных инфекций .....	466
11.2. Противогерпетические химиопрепараты .....	472
11.3. Средства патогенетической терапии. ....	509
11.4. Иммуностимулирующие средства .....	516
11.5. Про- и пребиотики .....	554
<i>Литература</i> .....	586
<b>Глава 12.</b> Индукторы интерферонов — эффективные препараты для терапии вирусных инфекций ( <i>Исаков В. А., Коваленко А. Л., Исаков Д. В., Аспель Ю. В., Ермоленко Д. К.</i> ) .....	588
<i>Литература</i> .....	638
<b>Глава 13.</b> Вакцинопрофилактика герпеса ( <i>Исаков В. А., Баринский И. Ф., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В., Мордвинцева Э. Ю.</i> ) .....	640
<i>Литература</i> .....	660
<b>Заключение</b> .....	662

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ (Ag)	— антиген
АЗЦТЛ	— антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов
АЛ	— алпизарин
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АНБ	— антитела к неструктурным белкам
АО	— антиоксидант
АОА	— антиоксидантная активность
АОЗ	— антиоксидантная защита
АОТ	— антиоксидантная терапия
АПК	— антиген-презентирующие клетки
АРВТ	— антиретровирусная терапия
АсАТ	— аспаратаминотрансфераза
АТ (Ab)	— антитело
АТП	— аллогенная трансплантация почки
АТФ	— аденинтрифосфорная кислота
АУФОК	— аутоотрансфузии ультрафиолетом облученной крови
АФК	— активные формы кислорода
АЦ	— ацикловир
АЦ-ТФ	— ацикловиртрифосфат
БАД	— биологически активная добавка
БГМ	— бактериальный гнойный менингит
БКД	— белково-клеточная диссоциация
БКМ	— быстрый культуральный метод
БТ	— базисная терапия
БТШ	— белки теплового шока
ВААРТ	— высокоактивная антиретровирусная терапия
ВАЦ	— валацикловир
ВВО-ОГ (BB3, VZV)	— вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (вирус варицелла-зостер)
ВГ	— вирусный гепатит
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГС	— вирус гепатита С
ВГЧ-6 (HHV-6)	— вирус герпеса человека 6-го типа
ВГЧ-7 (HHV-7)	— вирус герпеса человека 7-го типа
ВГЧ-8 (HHV-8)	— вирус герпеса человека 8-го типа
вДНК	— вирусная ДНК
ВДП	— верхние дыхательные пути
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ВИ	— вирусная (-ые) инфекция (-и)
ВИН	— вторичная иммунологическая недостаточность
ВИЧ (HIV)	— вирус иммунодефицита человека
ВИЭФ	— встречный иммуноэлектрофорез
ВКО	— вирус коровьей оспы
ВЛОК	— внутрисосудистое лазерное облучение крови
ВМ	— внутрипросветная микрофлора
ВО	— ветряная оспа
ВОГ	— вирус опоясывающего герпеса
ВПГ-1 (HSV-1)	— вирус простого герпеса 1-го типа
ВПГ-2 (HSV-2)	— вирус простого герпеса 2-го типа
ВПЧ (HPV)	— вирус папилломы человека
ВР	— виролекс
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ВСВИС	— воспалительный синдром восстановления иммунной системы

ВУИ	— внутриутробная инфекция
ВЭ	— внезапная экзантема
ВЭБ (EBV)	— вирус Эпштейна — Барр (Эпштейна — Барр)
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГБО	— гипербарическая оксигенация
ГВ	— герпесвирусы
ГВИ	— герпесвирусные инфекции
ГВЦ	— герпетическая вакцина
ГГ	— генитальный герпес
ГИ	— герпетическая инфекция
ГК	— герпетический кератит
ГКЗ	— генитальный кандидоз
ГКС	— глюкокортикостероиды
Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ	— гепатомегалия
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГМФ	— гуанозинмонофосфат
ГОМК	— гамма-оксимасляная кислота
ГП	— генерализованный пародонтит
ГС	— герпетический стоматит
ГСМ	— гепатоспленомегалия
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ГЦВ	— ганцикловир
ГЭ	— герпетический энцефалит
ДВС-синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДК	— дендритная клетка
ДН	— дыхательная недостаточность
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФ	— дифосфат
дц-РНК	— двухцепочечная РНК
ЕК	— естественные киллеры
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗВ	— зовиракс
ЗШМ	— заболевания шейки матки
ИА	— индекс avidности
ИБ	— иммуноблот
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИВС	— Институт вакцин и сывороток
ИГВ	— инактивированная герпетическая вакцина
ИГХИ	— иммуногистохимическое исследование
ИД	— иммунодефицит
ИДС	— иммунодефицитные состояния
ИДУ	— 5-йод-2-дезоксисуридин
ИИ	— индукторы интерферона
ИК	— иммунные комплексы
ИКК	— иммунокомпетентные клетки
ИКСИ	— инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки
ИЛ (IL)	— интерлейкин
ИМ	— инфекционный мононуклеоз
ИМД	— иммуномодуляторы
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИПХТ	— интенсивная противоопухолевая химиотерапия
ИРИ	— иммунорегуляторный индекс
ИС	— индекс сперматогенеза

ИССК	— иммуносупрессивный тип саркомы Капоши
ИФ	— иммунофлюоресценция
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФН (IFN)	— интерферон
ИФТС	— иммуноферментные тест-системы
ИХП	— ингибиторы хеликаз-праймаз
ИЦ	— индекс цитотоксичности
КК	— клинический контроль
КОЕ	— колониеобразующие единицы
КонА	— конканавалин А
КТ	— компьютерная томография
КФС	— креатинфосфокиназа
ЛАП	— лимфаденопатия
ЛАЭЦКТ	— локальная ауто-экспресс-цитокинотерапия
ЛБ	— лимфома Беркитта
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛМТ	— лазеромагнитотерапия
ЛПУ	— лечебно-профилактическое учреждение
ЛТСК	— лимфоидная ткань, связанная с кишечником
ЛУ	— лимфатический узел
ЛФ	— лактоферрин
ЛХМ	— лимфоцитарный хориоменингит
ЛЦР	— лигазная цепная реакция
лЦФ	— линимент циклоферона
мАТ	— моноклональные антитела
МБК	— многоочаговая болезнь Кастлемана
МБТ	— микобактерии туберкулеза
МГ	— молекулярная гибридизация
МД	— мезенхимальная дисплазия
МИК	— минимальное количество лактобацилл, ингибирующее рост тест-культуры
МКА	— моноклональные антитела
МКПК	— моноклеарные клетки периферической крови
ММС	— моноцитарно-макрофагальная система
МН	— моноциты
МПБ	— мясо-пептонный бульон
МПД	— межпозвоночный диск
мРНК	— матричная РНК
МРТ	— магнитно-резонансная томография (томограмма)
МФ	— макрофаги
МФА	— метод флюоресцирующих антител
НБ	— нейропатическая боль
НВЗ	— неспецифические воспалительные заболевания
НК (NK)	— натуральные киллеры
НП	— нуклеотидные последовательности
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
НПК	— незрелые половые клетки
НРИФ	— непрямая реакция иммунофлюоресценции
НСТ	— нитросиний тетразолий
ОАГА	— отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
ОАК	— общий анализ крови
ОАМ	— общий анализ мочи
ОГ	— опоясывающий герпес
ОЛ	— острый лейкоз
ОЛЛ	— острый лимфобластный лейкоз
ОЛС	— опухоль лимфатической системы

ОМЛ	— острый миелобластный лейкоз
ОНГМ	— отек-набухание головного мозга
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ОП	— оптическая плотность
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ОРГ	— орофациальный герпес
ОРЗ	— острое респираторное заболевание
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФГ	— офтальмогерпес
ОрГ	— орофациальный герпес
ПВИ	— папилломавирусная инфекция
ПВИГ	— папилломавирусная инфекция гениталий
ПВЛ	— первичная выпотная лимфома
ПВП	— противовирусные препараты
ПГ	— простой герпес
ПГВ	— противогерпетическая вакцина
ПГЛ	— персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ПГН	— постгерпетическая невралгия
пДК	— плазмацитоидные дендритные клетки
ПЗН	— постзостерная невралгия
ПИФ	— прямая иммунофлюоресценция
ПИЭФ	— прямой иммуноэлектрофорез
ПК	— периферическая кровь
ПМ	— пристеночная микрофлора
ПМНК	— периферические мононуклеарные клетки
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПРГ	— простой рецидивирующий герпес
ПС	— псевдотуберкулез
ПЦВ	— пенцикловир
ПЦВ-ТФ	— пенцикловиртрифосфат
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЦР-RV	— полимеразная цепная реакция в реальном времени
РБТЛ	— реакция бласттрансформации лейкоцитов
РГ	— рецидивирующий герпес
РГА	— реакция гемагглютинации
РГГ	— рецидивирующий генитальный герпес
РГГБИ	— РГГ с сопутствующей бактериальной инфекцией
РЗМЛ	— реакция задержки миграции лимфоцитов
РИА	— реакция иммунной агглютинации
РИФ	— реакция иммунной флюоресценции
РН	— реакция нейтрализации
РНГА	— реакция непрямой гемагглютинации
РНИФ	— реакция непрямой иммунофлюоресценции
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РПГА	— реакция пассивной гемагглютинации
РС	— респираторно-синцитиальный
РСК	— реакция связывания комплемента
РТГА	— реакция торможения гемагглютинации
РТМЛ	— реакция торможения миграции лейкоцитов
РТПХ	— реакция «трансплантат против хозяина»
РЦР	— ранние цитокиновые реакции
САБТ	— системная антибактериальная терапия
СГВ	— стрептококки группы В
СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СК	— саркома Капоши



СКВ	— системная красная волчанка
СЛ	— симптоматическое лечение
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СМТ	— синусоидально-модулированные токи
СМФ	— система моноцитарных фагоцитов
СОД	— супероксиддисмутаза
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПИД (AIDS)	— синдром приобретенного иммунодефицита
ССК	— СПИД-связанный комплекс
СХУ	— синдром хронической усталости
СЭТ	— системная энзимотерапия
ТАКМ	— трансплантация аутологичного костного мозга
ТАЛКМ	— трансплантация аллогенного костного мозга
ТГ	— тройничный ганглий
ТГСК	— трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТДС	— тиол-дисульфидное соотношение
ТК	— тимидинкиназа
ТКМ	— трансплантация костного мозга
ТМБ	— тетраметилбензидин
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТТС	— трансдермальная терапевтическая система
ТТФ	— тимидинтрифосфат
ТФ	— трансферрин
ТФР-β	— трансформирующего фактора роста бета
ТФТ	— трифлюоротимидин
ТЦА	— трициклические антидепрессанты
ТЦД	— тканевая цитопатогенная доза
УГИ	— урогенитальная инфекция
УГМП	— урогенитальный микоплазмоз
УГТ	— урогенитальный тракт
УГХ	— урогенитальный хламидиоз
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УП	— урологическая патология
УФО	— ультрафиолетовое облучение
ФАН	— функциональная активность нейтрофилов
ФГА	— фитогемагглютинин
ФГДС	— фиброгастродуоденоскопия
ФЖ	— фолликулярная жидкость
ФМБА	— Федеральное медико-биологическое агентство
ФНО (TNF)	— фактор некроза опухоли
ФНС	— фракция неподвижных сперматозоидов
ФПС	— фракция подвижных сперматозоидов
ФЦВ	— фамцикловир
ХГ	— хорионический гонадотропин
ХГС	— хронический гепатит С
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ХИ	— хламидийная инфекция
ХЛЛ	— хронический лимфолейкоз
ХП	— химиопрепараты
ХТ	— химиотерапия
ХЦ	— хронический цервицит
ХЭП	— хроническая энцефалопатия
цАМФ	— циклоаденозинмонофосфат
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ (CMV)	— цитомегаловирус
ЦМВИ (HCMV)	— цитомегаловирусная инфекция

ЦМВМ	— цитомегаловирус мыши
ЦМВЧ	— цитомегаловирус человека
ЦМК	— цитомегалические клетки
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ-2	— циклооксигеназа-2
ЦП	— церулоплазмин
ЦПД	— цитопатогенное действие
ЦСЖ	— церебро-спинальная жидкость
ЦТЛ (CTL)	— цитотоксические Т-лимфоциты
ЦТФ	— цитидинтрифосфат
ЦФ	— циклоферон
ЦЭ	— цельный эякулят
ЧБД	— часто болеющие дети
ЧДД	— частота дыхательных движений
ЧСС	— число сердечных сокращений
ЧЭНС	— чрескожная электронейростимуляция
ЭДТА	— этилендиаминтетраацетат
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭПР	— эндоплазматический ретикулум
ЭР	— эндоплазматический ретикулум
ЭФГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ЭЭГ	— электроэнцефалография (-грамма)
ЯМРИ	— ядерно-магнитное резонансное исследование
BCR	— В-клеточный рецептор
BVU	— бромовинил урацил
CCC	— клинические критерии «2003 Canadian Consensus Criteria», 2003 г.
CDC	— диагностические критерии «1994 CDC Fukuda Criteria», 1994 г.
CD4	— Т-лимфоциты хелперы/индукторы
CD8	— Т-лимфоциты цитотоксические/супрессоры
EA	— ранний вирусный антиген
Hb	— гемоглобин
HLA ( <i>human leukocyte antigen</i> )	— антиген лейкоцитов человека
ICP4 ( <i>infected cell protein 4</i> )	— белок 4 инфицированной клетки
Ig	— иммуноглобулины
IgA	— иммуноглобулины класса А
IgG	— иммуноглобулины класса G
IgM	— иммуноглобулины класса M
IRD ( <i>immune reconstitution disease</i> )	— см. IRIS
IRIS ( <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> )	— парадоксальная реакция (синдром иммунной реактивации)
LAB( <i>lactic acid bacteria</i> )	— молочнокислые бактерии
LANA ( <i>latency-associated nuclear antigen</i> )	— ядерный антиген, ассоциированный с латентностью
LAT ( <i>latency-associated transcript</i> )	— транскрипт, ассоциированный с латентностью
MHC ( <i>major histocompatibility complex</i> )	— главный комплекс гистосовместимости
NF-κB ( <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> )	— ядерный фактор энхансера легкой цепи каппа активированных В-лимфоцитов
NGF ( <i>nerve growth factor</i> )	— фактор роста нервов
PAMP(s) ( <i>pathogen-associated molecular patterns</i> )	— патоген-ассоциированные молекулярные образы
PRR(s) ( <i>pattern recognition receptors</i> )	— образраспознающие рецепторы
Str. A	— стрептококки группы А
TLR ( <i>Toll-like receptor</i> )	— толл-подобный рецептор
VCA	— капсидный антиген
XMRV ( <i>xenotropic murine leukemia virus</i> )	— ксенотропный вирус, родственный вирусу мышиной лейкемии

Посвящается любимым женщинам —  
Маргарите Александровне Исаковой,  
Виктории Михайловне Чаенковой  
и Лизоньке.

В. А. Исаков, Д. В. Исаков

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Одной из актуальных проблем современной мировой медицины является высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями (ГВИ). Герпесвирусы (ГВ) широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции. Эти факты позволяют рассматривать герпес как общее системное заболевание организма.

В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов семейства *Herpesviridae*: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ВВО-ОГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8). Вирусами простого герпеса 1-го типа инфицировано 90 % населения Земли, генитальным герпесом страдают 6–10 % взрослого населения. Рецидивы герпеса отмечаются у 2–15 % больных, в 50 % случаев — у онкологических больных и пациентов старше 50 лет, а при СПИДе — в 100 % случаев. Неблагоприятная экологическая обстановка, снижение уровня социальной защиты населения и, как следствие, угнетение защитных сил организма способствуют существенному увеличению числа больных герпесом в России.

Неблагоприятное, а порой и фатальное влияние ГВ оказывает на течение беременности и родов, вызывая патологию плода и новорожденных. При беременности в связи с подавлением клеточного иммунитета возможна диссеминация вируса с поражением последа и инфицированием плода. Герпетическая инфекция (ГИ) является кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа и одной из СПИД-индикаторных инфекций. Считают, что на территории России и СНГ различными формами ГИ ежегодно страдают около 20 млн человек. Все вышеизложенное позволяет считать ГВИ важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения.

Руководство «Герпесвирусные инфекции человека» (2-е издание, переработанное и дополненное) состоит из 13 глав и является актуальным и востребованным. В книге освещены вопросы этиологии

и эпидемиологии, дана подробная характеристика иммунопатогенеза и состояния иммунной системы больных в различные периоды заболеваний, обусловленных основными серотипами вирусов семейства *Herpesviridae*, представлены современные методы диагностики ГВИ, дана клиническая трактовка результатов лабораторного обследования. Изложена также клиническая картина различных форм ГВИ с поражением кожи и слизистых оболочек (в том числе уrogenитальный герпес). Подробно освещены вопросы влияния герпетической инфекции на беременность, плод и новорожденного, тактика ведения беременных с герпесом. Академик РАМН Л. К. Мошетова и кандидат медицинских наук Г. М. Чернакова посвятили офтальмогерпесу отдельную главу, где представлены клинко-иммунологические особенности ГВИ у лиц со сниженным иммунным статусом, а также у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

В данном руководстве изложены принципы этапного лечения и вакцинопрофилактики простого герпеса, диспансеризации больных рецидивирующим герпесом, а также методы терапии генитального герпеса у беременных, ведение беременности и родов у больных герпесом. В главе 11 дана характеристика современных лекарственных препаратов для лечения герпесвирусных инфекций, новых противовирусных иммуномодуляторов.

Все главы книги переработаны и содержат новую современную информацию по различным разделам герпетологии. Глава 7 «Герпесвирусы и репродуктивное здоровье человека» содержит новый подраздел «Значение герпесвирусов в этиологии бесплодия». Написан ряд новых глав, например, глава 10 «Системная энзимотерапия в комплексном лечении урогенитальных инфекций», глава 12 «Индукторы интерферонов — эффективные препараты для терапии вирусных инфекций», а также глава 13 «Вакцинопрофилактика герпеса».

Книга написана коллективом авторов под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕН В. А. Исакова, который является одним из ведущих специалистов по герпесу в России и СНГ. В руководстве авторы приводят результаты собственных многолетних научных исследований, выполненных на высоком методическом уровне, что является достоинством книги и делает ее более интересной и информативной. Профессор В. А. Исаков в 1991 г. предложил систему этапного лечения больных часто рецидивирующим герпесом с учетом тяжести, периода болезни, одним из первых разработал методы комплексной терапии герпеса с использованием препаратов с различным механизмом действия (противовирусные химиопрепараты, интерфероны и индукторы интерферонов, антиоксиданты, препараты для системной энзимотерапии), предложил

оригинальные методики применения отечественных и зарубежных вакцин. Это позволило значительно повысить эффективность комплексного лечения и профилактики ГВИ, улучшить качество жизни пациентов.

Отмечая заслуги ученых в научно-практической медицине и медицинском образовании, Президиум Европейского научного общества и Европейской академии естественных наук удостоил автора данной книги профессора Валерия Александровича Исакова звания Почетный ученый Европы с вручением ему Диплома и памятной медали им. Роберта Коха за выдающийся вклад в научные исследования (Ганновер, Германия, 2011 г.).

Хочется надеяться, что новое издание руководства будет полезно врачам различных специальностей, научным сотрудникам, аспирантам, клиническим ординаторам, интернам и студентам.

*Ф. И. Ершов* — академик РАМН, профессор,  
руководитель отдела интерферонов  
НИИ эпидемиологии и микробиологии  
им. Н. Ф. Гамалеи РАМН

## ВВЕДЕНИЕ

В своей практической деятельности врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями, вызванными вирусами семейства *Herpesviridae*. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма человека, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции (см. табл. 1).

Следует отметить возможную роль ВПГ-2 (совместно с вирусами папилломы человека, ЦМВ, хламидиями и микоплазмами) в развитии неопластических процессов у человека, в частности рака шейки матки и рака предстательной железы. Считается, что в этом случае ВПГ-2 может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Важная роль сегодня отводится вирусу папилломы человека как этиологического фактора развития дисплазии и рака шейки матки, в связи с чем женщины с подтвержденной папилломавирусной инфекцией должны ежегодно проходить осмотр у гинеколога с цитологическим исследованием цервикальных мазков.

Вирусы герпеса индуцируют процессы атеросклероза, где ВПГ, возможно, выступает в ассоциации с цитомегаловирусом. Показано неблагоприятное, а порой и фатальное влияние герпесвирусов на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденных. При беременности в связи с подавлением клеточного иммунитета возможно возникновение диссеминации вируса с поражением плода и инфицированием плода. Она может происходить как восходящим, так и гематогенным путем.

Особую актуальность герпетическая инфекция (ГИ) приобрела в связи с появлением больных СПИДом. Установлено, что вирусы герпеса могут активировать геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии провируса, и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа. Поэтому ГИ является одной из СПИД-индикаторных инфекций.

Вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, способны длительно персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет. При герпесе, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Сохраняющиеся в течение всей жизни



ни, иногда в довольно высоких титрах, вируснейтрализующие антитела, хотя и препятствуют распространению, но не предупреждают возникновения рецидивов.

В процессе длительной эволюции и в связи с вынужденным сосуществованием вирусов в организме хозяина герпесвирусы выработали различные молекулярные механизмы для защиты от распознавания и элиминации иммунной системой. Так, вирусы кодируют гомологи цитокинов, хемокинов и их рецепторов — молекул, которые играют важную роль в контроле иммунного ответа. Некоторые исследователи считают, что за счет обнаружения у человека гомологов вирусных белков можно будет понять, какие гены человека играют особую роль в иммунитете (Alcami A., 2003).

Определенные трудности связаны с лечением больных часто рецидивирующими формами герпесвирусных инфекций, что обусловлено большим количеством герпесвирусов и их пантропизмом, разнообразными и недостаточно изученными механизмами развития и течения заболевания, а также отчасти высокой для россиян стоимостью эффективных противогерпетических химиопрепаратов. В то же время применение даже комплексной терапии с использованием препаратов с различным механизмом действия не всегда позволяет добиться стойкой и длительной клинико-иммунологической ремиссии, существенно повлиять на частоту рецидивирования герпеса. Определенную сложность в терапии герпеса у лиц со сниженным иммунным статусом представляет формирование резистентных к базовым препаратам штаммов вирусов герпеса. Дальнейшего совершенствования требуют методы вакцинопрофилактики герпеса.

За последние годы значительно изменились организационные принципы оказания квалифицированной медицинской помощи, все шире внедряются платные услуги населению, появились частные клиники и кабинеты анонимного лечения, результаты работы которых не попадают в официальную статистику. Ухудшение экологической обстановки, миграция населения и увеличение числа граждан с низким материальным достатком негативно сказываются на состоянии иммунобиологической резистентности организма. Эти и многие другие факторы влияют на течение герпеса, что необходимо учитывать врачу при лечении пациентов герпесвирусными инфекциями.

В данном пособии авторы на основе большого личного опыта и литературных данных знакомят читателей с современными взглядами на иммунопатогенез герпеса, принципами этапного комплексного лечения и иммунореабилитации больных часто рецидивирующим герпесом, новыми лекарственными средствами терапии и вакцинопрофилактики герпеса.

## Глава 1

### ЭТИОЛОГИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕСВИРУСОВ

#### 1.1. Классификация вирусов герпеса

Заболевания, обусловленные вирусами семейства *Herpesviridae*, называются герпесвирусными инфекциями, которые характеризуются поражением кожи и слизистых оболочек, нервной системы, глаз, внутренних органов, мочеполовой системы. После внедрения вирусы герпеса сохраняются (персистируют) в организме человека пожизненно в виде латентной инфекции и могут под влиянием ослабляющих организм факторов (гриппа и других болезней, лечения иммунодепрессантами, СПИДа и др.) реактивироваться с образованием новых вирусов, вызывая клинически выраженные формы, с формированием вторичной иммунологической недостаточности (ВИН).

Для семейства герпесвирусов (*Herpesviridae* — греч. *herpes* — ползучая) характерны пантропность к органам и тканям, пожизненная персистенция в организме человека и способность вызывать многообразные манифестные формы заболевания в условиях возникновения иммунодефицита.

Вирусы семейства *Herpesviridae* широко распространены в природе. В настоящее время выделено и классифицировано свыше 100 представителей этого семейства, вызывающих заболевания у человека, диких и домашних животных, земноводных и пресмыкающихся (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Бочаров А. Ф. [и др.], 1982). Из них 8 антигенных серотипов вирусов герпеса выделены от человека: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса, или вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3), ВГЧ-4 — вирус Эпштейна — Барр, который относится к подсемейству *Gammaherpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus* и вызывает инфекционный мононуклеоз, ВГЧ-5 — цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го, 7-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7) и вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8), ассоциированного с саркомой Капоши.

Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, способу репродукции в инфицированных клетках, разме-

рам вириона, а также по способности индуцировать латентную, острую и хроническую инфекции у человека.

По решению Комитета экспертов по таксономии в настоящее время разработана и принята современная классификация герпесвирусов, где семейство герпесвирусов подразделяют на три подсемейства —  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (табл. 1).

Таблица 1

### Классификация герпесвирусов

Подсемейство	Род	Вирус
$\alpha$ -Герпесвирусы ( <i>Alphaherpesvirinae</i> )	Вирусы простого герпеса ( <i>Simplexvirus</i> )	Вирус простого герпеса 1-го типа <i>H. simplex virus type 1</i> (HSV-1) Вирусы простого герпеса 2 типа <i>H. simplex virus type 2</i> (HSV-2)
	Вирусы ветряной оспы — опоясывающего герпеса ( <i>Varicellovirus</i> )	Вирусы ветряной оспы <i>Varicella-zoster virus type 3</i> (VZV)
	Цитомегаловирус ( <i>Cytomegalovirus</i> )	Цитомегаловирус <i>Cytomegalovirus type 5</i> (CMV)
$\beta$ -Герпесвирусы ( <i>Betaherpesvirinae</i> )	Вирусы, образующие розеллы ( <i>Roseolovirus</i> )	Вирус герпеса человека 6А типа <i>Human herpesvirus type 6A</i> (HHV-6A) Вирус герпеса человека 6В типа <i>Human herpesvirus type 6B</i> (HHV-6B)
	Лимфотропные вирусы ( <i>Lymphocryptovirus</i> )	Вирус герпеса человека 7-го типа <i>Human herpesvirus type 7</i> (HHV-7)
$\gamma$ -Герпесвирусы ( <i>Gammaherpesvirinae</i> )	Вирус, ассоциированный с саркомой Капоши ( <i>Rhadinovirus</i> )	Вирус Эпштейна — Барр <i>Epsteina — Barr virus type 4</i> (EBV)
		Вирус герпеса человека 8-го типа <i>Human herpesvirus type 8</i> (HHV-8)

Примечание: Н. — *Herpes*.

$\alpha$ -Герпесвирусы (*Alphaherpesvirinae*) характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур, патогенны для большинства хозяев. Эти возбудители обычно персистируют в центральной нервной системе — в сенсорных ганглиях, поддерживая латентную инфекцию, которая нередко проявляется как периодически обостряющееся заболевание. К подсемейству *Alphaherpesvirinae* принадлежит род *Simplexvirus* (HSV), в который включены патогенные для человека HSV-1 (вирус простого герпеса 1-го типа) и HSV-2 (вирус простого герпеса 2-го типа), а также род *Varicellovirus* и относящийся к нему патогенный

для человека вирус герпеса 3-го типа — вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (*varizella-herpes zoster*). Таким образом, типичными представителями подсемейства альфа-герпесвирусов являются ВПГ-1, ВПГ-2, ВВО-ОГ (см. табл. 1, 2).

Таблица 2

**Характеристика семейства герпесвирусов человека**

(по: Paludan S. R. [et al.], 2011; West J. A. [et al.], 2011\*)

Название	Под-семей-ство	Особенности состава ДНК		Тип инфицируемых клеток		Пато-физиология
		Содержа-ние GC-моти-вов, %	Кодируемые транскрип-ты, %	Литическая инфекция	Латентная инфекция	
ВПГ-1 (HHV-1)	α	68	79	Эпителиаль-ные клетки	Нейроны	Орофациаль-ные инфек-ции, энцефа-лит
ВПГ-2 (HHV-2)	α	70	79	Эпителиаль-ные клетки	Нейроны	Генитальные и неонаталь-ные инфек-ции
ВВО-ОГ (HHV-3)	α	46	89	Эпителиаль-ные клетки	Нейроны	Ветряная оспа, опоясы-вающий ли-шай
ВЭБ (HHV-4)	γ	59	68	В-клетки, эпителиаль-ные клетки	В-клетки	Инфекцион-ный моно-нуклеоз, лим-фома, карци-нома
ЦМВ (HHV-5)	β	57	79	Макрофаги, лимфоциты, эпителиаль-ные клетки	Макрофа-ги, лимфо-циты, эпи-телиаль-ные клетки	Врожденные инфекции, ретинит, гепатит
HHV-6	β	42	79: подтип А 82: подтип В	CD4 <sup>+</sup> Т-клет-ки	Моноциты, макрофаги	Внезапная экзантема
HHV-7	β	36	79	Т-клетки	Т-клетки	Внезапная экзантема
HHV-8	γ	53	83	Лимфоциты; пДК	Лимфоци-ты; пДК	Саркома Капоши

\* Paludan S. R., Bowie A. G., Horan K. A., Fitzgerald K. A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system // Nat. Rev. Immunol. — 2011, Feb; 11(2). — P. 143–154.

West J. A., Gregory S. M., Sivaraman V., Su L., Damania B. Activation of plasmacytoid dendritic cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus // J. Virol. — 2011, Jan; 85(2). P. 895–904.

Обозначение: пДК — плазмацитоидные дендритные клетки.

β-Герпесвирусы (*Betaherpesvirinae*) отличаются строго выраженной патогенностью для более узкого круга хозяев, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации; вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях. К подсемейству *Betaherpesvirinae* принадлежит патогенный для человека род *Cytomegalovirus*, а также род *Roseolovirus*, в который включены ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, ВГЧ-7 (см. табл. 1, 2). Их ассоциируют с внезапной экзантемой у детей и взрослых и синдромом хронической усталости (СХУ).

Таблица 3

**Характеристика герпесвирусов человека  
и основных клинических форм инфекции**

Герпесвирусы человека	Обозначения	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом герпесвирусов
Вирус простого герпеса 1-го типа	ВПГ-1	Лабиальный герпес. Герпес кожи и слизистых. Офтальмогерпес. Генитальный герпес. Герпетические энцефалиты. Пневмониты
Вирус простого герпеса 2-го типа	ВПГ-2	Генитальный герпес. Неонатальный герпес
Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса	ВВО-ОГ	Ветряная оспа. Опоясывающий герпес
Вирус Эпштейна — Барр	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз. Назофарингеальная карцинома. Лимфома Беркитта. Волосатая лейкоплакия
Цитомегаловирус	ЦМВ	Врожденные поражения ЦНС. Ретинопатии. Пневмониты. Гепатиты. Сиададениты
Вирус герпеса человека 6-го и 7-го типов	ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, ВГЧ-7	Лимфотропные вирусы (предполагают этиологическую связь ВГЧ-6В с внезапной экзантемой, а ВГЧ-7 — с синдромом хронической усталости)
Вирус герпеса человека 8-го типа	ВГЧ-8	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей. Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Лимфопролиферативные заболевания: лимфома первичного экссудата; многоочаговое заболевание Кастлемана

γ-Герпесвирусы (*Gammaherpesvirinae*) характеризуются тропизмом к В- или Т-лимфоцитам, но репродуцируются в основном в В-клетках, в которых они способны длительно персистировать. Эти вирусы нередко являются причинами тяжелых, смертельных лимфом и лейкозий, развитию которых способствуют дополнительные факторы — экзогенные, генетические и другие. Патогенные для

человека вирусы отнесены к роду *Lymphocryptovirus*. Это вирусы Эпштейна — Барр (EBV, type 4) — возбудитель инфекционного мононуклеоза, а также ВГЧ-8, который ассоциирован с саркомой Капоши и относится к роду радиовирусов (Neipel F. [et al.], 1997) (см. табл. 2, 3).

## 1.2. Структура вирусов герпеса

По данным А. А. Авакяна, А. Ф. Быковского (1970), диаметр зрелого вириона составляет 120—200 нм (вириона цитомегаловируса — 150—300 нм). Вирус имеет сферическую форму, в его состав входит 4 структурных компонента:

1) сердцевина — геном, представленный вирусной ДНК — линейной двунитевой молекулой с коротким и длинным компонентами, различными по величине и нуклеотидному составу, молекулярной массой от  $80\text{--}100 \cdot 10^6$  Да (ВПГ) до  $145 \cdot 10^6$  Да (ЦМВ), в составе имеет до 80 генов, подгруппы a, b, g;

2) суперкапсид с внешней оболочкой (*envelop*), пронизанный гликопротеиновыми шипами, типоспецифическими антигенами, по которым определяют отдельные серотипы герпесвирусов;

3) внутренняя оболочка (*tegumentum*) — тегумен (покрытие), расположен между суперкапсидом и капсидом, толщина его различна у разных вирусов и непроницаема для лучей электронного микроскопа;

4) капсид, построенный из 162 капсомеров, диаметром 100—110 нм, организован по типу кубической симметрии, представлен группоспецифическими для каждого подсемейства антигенами, образованными белками нуклеокапсида.

В структуре вириона более 30 структурных белков (гликопротеины gp), семь из которых (gpB, gpC, gpD, gpE, gpF, gpG, gpX) находятся на поверхности и вызывают образование вируснейтрализующих антител, к которым относятся:

- капсид, содержащий 6 белков (гликопротеинов);
- неструктурные белки, их десятки, в том числе вирусспецифический фермент тимидинкиназа (ТК);
- ДНК-полимераза и белок, связанный с ДНК.

Вирусная ДНК (вДНК) состоит из 80 генов (подгруппы — a, b, g):

- а-гены — транскрибируются РНК-полимеразой и не требуют для транскрипции присутствия синтезированных *de novo* белков;

- а-белок ICP — участвует в установлении латентного состояния ВПГ-1 и его реактивации;

- а-белок ICP-4 — необходим для экспрессии второй группы b-генов.



Продукты b-генов — это вирусспецифическая ДНК-полимераза и ТКаза, необходимые для биосинтеза ДНК вириона. Другие b-белки включают экспрессию генов клетки-хозяина и a-генов вируса герпеса и иницируют работу третьей группы генов — g. Это структурные белки вириона, представленные мембранными gpA, gpB, gpC, gpD, gpE, gpF, gpG, которые играют важную роль в иммунопатогенезе герпеса (проникновение ВПГ в клетку и феномен образования симпластов):

- gpD — несет группо- и типоспецифические антигенные детерминанты, наиболее антигенозначимый белок (вируснейтрализующие антитела);

- gpC — является рецептором для C3-фракции комплемента, блокирует два пути активации комплемента и препятствует лизису инфицированной вирусом клетки;

- gpC ВПГ-1 — играет главную роль в адсорбции вируса герпеса на клетку и в инфекционности ВПГ-1;

- gpE — связывает Fc-фрагмент IgG, препятствуя антителозависимому лизису клетки-мишени;

- ВЭБ — в иммуноблоте можно определить антитела к p18, p23, p54, p72 (указывает на возможность размножения ВЭБ), p138, p150.

Вирусы являются облигатными внутриклеточными генетическими паразитами и репродуцируются в ядре инфицированных клеток. Все неопухолевые вирусы вызывают цитодальную реакцию, т. е. быструю дегенерацию и гибель пораженных клеток. Для опухолевых вирусов характерна длительная связь с клеткой-хозяином. В результате резко изменяются биологические свойства клетки и возрастает ее способность к пролиферации. Адсорбция вирионов на клетке основана на взаимодействии его рецепторов с так называемыми «комплементарными рецепторами» клетки. При этом вирусы герпеса адсорбируются на липопротеиновых рецепторах. Последовательность процессов, ведущих к образованию вирусов, выглядит следующим образом: синтез вирусного белка — «созревание» белка — связывание белка с вновь образовавшейся вирусной РНК (ДНК) — образование полных частиц. Освобождение из клетки созревших вирионов происходит разными путями: герпесвирусный нуклеокапсид постепенно «выталкивается» сначала из ядра клетки, а затем из ее цитоплазмы. При этом происходит формирование наружной оболочки за счет мембранных компонентов ядра и цитоплазмы клетки-хозяина. Размножение вирионов ведет к изменению внешнего вида клеток. В отдельных участках клетки (цитоплазме или ядре) образуются скопления включений вирусов, видимые в световой микроскоп. Изменение клеток или наличие в них включений имеет

большое диагностическое значение (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Бочаров А. Ф. [и др.], 1982).

В ходе коэволюции с организмом хозяина у вирусов сформировались различные механизмы для уклонения их от элиминации иммунной системой. Один из таких механизмов, описанный у ДНК-содержащих вирусов, заключается в кодировании гомологов ряда цитокинов, хемокинов и их рецепторов, играющих ключевую роль в иммунном ответе. Исследование таких вирусных цитокинов и раскрытие их роли в патогенезе заболевания может способствовать разработке новых подходов к иммуномодулирующей терапии (Alcami A., 2003).

Помимо использования гомологов цитокинов у вирусов реализуются и другие способы уклонения от иммунного ответа. Так, например, антигенная вариация, более характерная для ДНК-содержащих вирусов, может радикально влиять на формирование иммунных реакций, а также ускорить появление новых защитных механизмов.

Для контроля цитокинов вирусы используют механизмы, отличающиеся от молекулярной мимикрии. Например, экспрессия цитокинов, зависящая от активности факторов транскрипции NF- $\kappa$ B и NF-AT в макрофагах, блокируется гомологом ингибитора NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B, кодируемого в вирусе африканской лихорадки свиней. Другие вирусы подавляют продукцию цитокинов: регулятор цитокинового ответа вируса коровьей оспы (ВКО) CrmA подавляет продукцию каспазы-1, предупреждая, таким образом, протеолитическое расщепление про-IL-1 $\beta$  до зрелого IL-1 $\beta$ ; а присоединение вируса кори к рецептору CD46 (регуляторному белку системы комплемента) защищает клетки от лизиса системой комплемента, приводит к подавлению продукции IL-12. Многие вирусные белки блокируют эффекторные функции цитокинов, например противовирусный эффект ИФН или же ФНО-зависимый апоптоз, причем были описаны внутриклеточные антагонисты проведения сигналов через рецепторы ФНО и IL-1/Toll-like receptor. Интересным примером того, каким образом вирусы воздействуют на сигнальные каскады цитокинов, может служить белок LMP1 вируса Эпштейна — Барр, привлекающего компоненты проведения сигналов, ассоциированных с TNF и CD40, что способствует вирусной репликации.

### **1.3. Характеристика представителей семейства герпесвирусов**

Ниже приводится краткая характеристика представителей семейства герпесвирусов.

Вирус простого герпеса был впервые выделен W. Gruter в 1912 г. В 1921 г. В. Lipschutz обнаружил ацидофильные включения

в ядрах клеток пораженных тканей. Ацидофильные включения считаются патогномоничными признаками при вирусных инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса. Вирусы простого герпеса — ВПГ-1 и ВПГ-2 — культивируются на культуре ткани и курином эмбрионе и являются патогенными для лабораторных животных. Считают, что ВПГ-1 чаще поражает респираторный тракт, а ВПГ-2 — урогенитальную систему и, соответственно, вызывает генерализованные формы заболеваний у новорожденных.

Вирусы простого герпеса термолabileны, инактивируются при температуре 50—52 °С через 30 мин, неустойчивы к действию физических и химических факторов, сравнительно легко разрушаются под воздействием ультрафиолетовых и рентгеновских лучей, разрушаются органическими растворителями, детергентами, протеолитическими ферментами. Этиловый спирт, фосфатаза, желчь, эфир и другие детергенты быстро инактивируют ВПГ. При низких температурах (от – 20 до – 70 °С) вирус сохраняется годами и десятилетиями. После лиофильного высушивания ВПГ не теряет своей активности на протяжении более 10 лет (Борисов Л. Б., 2002). Простой герпес относится к интеграционным инфекциям. При размножении вируса популяция новых вирионов появляется очень быстро — уже через 10—15 ч, что приводит к гибели клеток.

В ассоциации с другими возбудителями (папилломавирусами, ЦМВ, хламидиями и микоплазмами) ВПГ-2, возможно, оказывает роль в развитии неопластических процессов у человека, в частности рака шейки матки и рака предстательной железы (Борисенко К. К., 1997; Башмакова М. А., Савичева А. М., 2002; Чеботкевич В. Н., Абдулкадыров К. М., 2002). Вирусы простого герпеса индуцируют процессы атеросклероза, где ВПГ, возможно, выступает в ассоциации с цитомегаловирусом. Показано неблагоприятное, а порой и фатальное влияние ГВ на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденных (Ярославский В. К. [и др.], 1996). При беременности в связи с подавлением клеточного иммунитета возможна диссеминация вируса с поражением последа и инфицированием плода, что может происходить как восходящим, так и гематогенным путем (Ярославский В. К. [и др.], 1994; Fleming D. T. [et al.], 1997).

В связи с продолжительным применением противовирусных препаратов появилась возможность формирования резистентных штаммов ВПГ при использовании, например, ацикловира (АЦ). Причем устойчивые к АЦ штаммы вируса герпеса чаще выделяют у больных с герпетическими пневмониями, энцефалитами, кожно-слизистой формой ГИ на фоне выраженного иммунодефи-

цита (Брызжикова Т. С. [и др.], 1995; Сорокина М. Н., Безух С. М., 1996).

Возможно инфицирование разными штаммами ВПГ одного больного. Так, при обследовании на герпес 8-месячной девочки с герпетической экземой Капоши были взяты мазки со слизистой полости рта и влагалища. При этом одновременно выделены из очагов разной локализации два штамма ВПГ-1, резко отличающиеся друг от друга по инфекционной активности на различных клеточных культурах, а также по чувствительности к АЦ. Штамм ВПГ-1 (Санкт-Петербург) 34/93 был резистентен к АЦ, а штамм ВПГ-1 (Санкт-Петербург) 35/93 — умеренно чувствителен к АЦ. Изучен антигенный профиль выделенных штаммов вирусов по отношению к эталонному и современному штамму ВПГ-1 (Ленинград) 248/88. Следует отметить, что этот ребенок никогда не лечился АЦ. По всем изученным признакам изоляты ВПГ, выделенные одновременно от одного больного, имели отличия (Брызжикова Т. С. [и др.], 1995). Эти данные подтверждают положение о разнообразии циркулирующей популяции ВПГ и, скорее всего, отражают существование нескольких механизмов формирования этого разнообразия — суперинфекция индивида неидентичным штаммом, мутации и рекомбинации отдельных клонов, составляющих локальную вирусную субпопуляцию в инфицированном организме. Тестирование клинических изолятов ВПГ на чувствительность к химиопрепаратам является необходимым звеном индивидуальной тактики ведения больных ГИ, особенно в тех случаях, когда имеет место тяжелое течение заболевания, а терапия носит неэффективный характер.

Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ВВО-ОГ) открыт в 1911 г. бразильским врачом Э. Арагао, культивирован на культуре тканей Т. Н. Weller в 1953 г., по свойствам и структуре он близок к вирусам ВПГ. Согласно современной таксономии, ветряная оспа — это проявление первичного инфицирования с последующим персистированием в чувствительных ганглиях (Баринский И. Ф. [и др.], 1980, 1986; Жданов В. М., 1990). Опоясывающий герпес возникает вследствие реактивации вируса в иммунном организме (Поздеев О. К., Покровский В. И., 2001; Учайкин В. Ф., 1998). У 10 % населения, перенесших ветряную оспу, с возрастом развивается опоясывающий герпес с явлениями невралгии и везикулезной сыпью по ходу нервных стволов.

Вирус ветряной оспы имеет сферическую форму, как и все герпесвирусы, является ДНК-содержащим, он малоустойчив во внешней среде, но длительно сохраняется при замораживании, не патогенен для лабораторных животных. Вирус культивируется в перевиваемых культурах клеток обезьян, кроликов, коровьего эмбриона

и различных культурах клеток человека; инкубируется при температуре 34–35 °С. В инфицированных клетках ВВО-ОГ поражает ядра с образованием эозинофильных внутриядерных включений. Материалом для исследований служит содержимое везикул и отделяемое носоглотки. При световой микроскопии ВВО обнаруживается в виде мелких полиморфных образований, располагающихся поодиночке, иногда парами или короткими цепочками. Кроме вирусных частиц, можно увидеть гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями, содержащие специфический антиген (Жданов В. М., 1990).

Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) выделен в 1964 г. из биоптатов пациентов с лимфомами Беркитта (ЛБ) английским вирусологом М. Epstein и канадским вирусологом I. Barr. ВЭБ является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, его капсид диаметром 120–150 нм окружен оболочкой, содержащей липиды. В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 различных вирусспецифических белков, однако к настоящему времени выделены группы иммуногенных белков, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции, а именно:

- EA (*Early antigen*) — ранний антиген, включает белки p54, p138;

- EBNA — 1 (*Epstein — Barr nuclear antigen*) — ядерный антиген, белок p72;

- VCA (*Viral capsid antigen*) — капсидный антиген, включает комплекс белков p150, p18, p23; к настоящему времени показано, что иммунодоминантными белками в этом комплексе являются p18 и p23;

- LMP (*Latent membrane protein*) — латентный мембранный белок, gp125.

Вирус Эпштейна — Барр обладает выраженным тропизмом к В-лимфоцитам, где происходит его размножение, Т-клеткам и клеткам лимфоидных образований. В отличие от других ГВ, он способствует пролиферации пораженных клеток (генерализованная лимфаденопатия). ВЭБ выступает (совместно с возбудителем тропической малярии) этиологическим агентом ЛБ, рака носоглотки и некоторых вариантов лимфогранулематоза, установлена этиология ВЭБ при других новообразованиях человека, список которых пополняется с каждым годом. Мутации гена LMP-1 ВЭБ выявлены не только при раке носоглотки, но и при ВЭБ-ассоциированных заболеваниях, включая рак желудка (Павлиш О. А. [и др.], 2002; Гуревич В. Э. [и др.], 2002). Также иммуногистохимически была установлена делеция 30 пар нуклеотидов гена LMP-1 и мутации гена p53 ДНК из образцов лимфоэпителиальных карцином слюнных же-

лез, ассоциированных с ВЭБ (Takaschi Saku, 2002). Предполагается, что данные мутации способствуют клеточной пролиферации и могут вести к апоптозу.

Цитомегаловирус человека (ЦМВЧ, HCMV, вирус 5-го типа) впервые обнаружил немецкий патолог Н. Ribbert (1882) в тканях почек умерших детей с врожденным сифилисом, а в 1904 г. выделил цитомегалические клетки из ткани слюнных желез ребенка и назвал их протозооподобными клетками (Ribbert Н., 1904). В 1921 г. исследователями Е. Goodpasture и F. Talbot предложено называть эти клетки цитомегалами, а заболевание, при котором они обнаруживаются, — цитомегалией. В 1926 г. R. Cole и A. Kuttner впервые высказали предположение о принадлежности цитомегалических клеток к семейству вирусов. Вирусные частицы цитомегаловирусной инфекции человека при электронном микроскопировании впервые увидел W. Minder в 1953 г., а возбудитель впервые выделил из клеточных культур М. Smith в 1956 г. (цит. по: Самохин П. А., 1987; Козлова В. П., Пухнер А. Ф., 2003). Этот вирус хорошо культивируется на линии фибробластов эмбриона человека, для образования новых вирусных частиц требуется до 48 ч. В настоящее время типировано три штамма ЦМВ: Девис, Керр, AD-269, различающиеся по вирулентности. При размножении в инфицированной клетке ЦМВ оказывает выраженное цитопатическое действие на нее, в результате чего обычные клетки превращаются в гигантские цитомегалические, достигая 25—40 мкм в диаметре за счет увеличения ядра и цитоплазмы. Вирус обладает тропизмом к клеткам слюнных желез, почек; хорошо проникает через плаценту, вызывая уродства плода или его гибель. Возбудитель вызывает заболевание только у человека, что подчеркивает его видоспецифичность. Вирус обнаруживается в моче, слюне, желудочном соке, в различных пораженных органах, ликворе, в грудном молоке, сперме, выделениях цервикального канала, лейкоцитах периферической крови (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Исаков В. А. [и др.], 1999; Самохин П. А., 1987). Он термоллабилен, инактивируется при температуре 56 °С, длительно сохраняется при комнатной температуре, оптимальная температура для сохранения 4 °С, при замораживании до –20 °С теряет инфекционность, устойчив к действию дезинфектантов, эфира.

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6: ВГЧ-6А, ВГЧ-6В) — человеческий Т-лимфотропный герпесвирус, сообщения о котором впервые появились в 1985 г. (Salahuddin S. Z. [et al.], 1985). Он был выделен у иммунодефицитных пациентов со СПИДом, в 1986 г. ВГЧ-6 был выделен у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. В 1991 г. установлена этиологическая роль ВГЧ-6 в возникновении внезапной экзантемы (ВЭ) у детей раннего возраста,



а в 1995 г. было выдвинуто предположение о его этиологической роли в возникновении синдрома хронической усталости (СХУ) и установлена корреляция ВГЧ-6 с ВЭ (Koichi J., 1995). Вирус инфицирует широкий спектр клеток: В-лимфоциты, Т-лимфоциты ( $CD2^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD5^+$ ,  $CD7^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD15^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD38^+$ ), а также глиальные клетки, что подтверждает роль ВГЧ-6 в усилении гибели  $CD4^+$  Т-клеток у ВИЧ-инфицированных за счет литического действия на них. Он поражает те же клетки, что и ВИЧ, и у большинства больных ВИЧ-инфекцией отмечается активная инфекция ВГЧ-6 (Harhett G., Barr T., 1990).

В 1992 г. была расшифрована структура ВГЧ-6 с применением молекулярно-биологических и иммуногистохимических методов, выделены 2 изолята (подтип А и В) и обнаружена его гомологичность с ЦМВЧ более 50 % (Stasey S. H. [et al.], 1992). Вирус ВГЧ-6 имеет суперкапсидную липидсодержащую оболочку и электронно-плотный икосаэдрический нуклеокапсид размером 95 и 105 нм, состоящий из 162 капсомеров, содержащий геном вируса, представленный двунитевой ДНК. Размер вируса 160–200 нм, он состоит из 25–29 полипептидов с молекулярной массой от 19 до 200 кДа, часть из которых представлена клеточными белками (Harhett G., Barr T., 1994).

В 1994 г. сиквенировали специфические участки генома групп А и В данного вируса, используемые в настоящее время для ПЦР-диагностики (диагностики с использованием полимеразной цепной реакции). Из ликвора больных ВЭ, протекающей с поражением ЦНС, выделены ВГЧ-6, относящиеся к группе В (Ablashi D. V. [et al.], 1991). В настоящее время получены сообщения о способности ВГЧ-6 активировать другие герпесвирусы, находящиеся в организме в латентном состоянии, до активной репликации и развития манифестных форм инфекции (Carrigan D. R. [et al.], 1990), активировать латентный провирус ВИЧ-1 (Gallo R. C., 1990), а также о причастности ВГЧ-6 к развитию саркоидоза, лимфогранулематоза, злокачественной В-клеточной лимфомы и других онкологических не ВЭБ-ассоциированных заболеваний, хронических заболеваний ЦНС, рассеянного склероза (Палецкая Т. Ф. [и др.], 1998; Komaroff A. L., Bucwald D. S., 1998; Paulus W. [et al.], 1993). После перенесенной первичной инфекции вирус персистирует в организме длительное время в латентной форме, реактивация его может наступить при иммуносупрессии (Исаков В. А. [и др.], 1991; 1999). Как и другие ГВ, ВГЧ-6 может вызывать латентную, острую и хроническую формы инфекции. Однако существуют сложности в дифференциации причины и следствия, необходимых для окончательного установления роли ВГЧ-6 в патогенезе этих заболеваний.

*Репликация in vitro.* Вирус ВГЧ-6 реплицируется во многих клетках и перевиваемых клеточных линиях различного происхождения: Т-лимфоцитах, моноцитах/макрофагах, мегакариоцитах, глиальных клетках, клетках тимуса, в свежевыделенных лимфоцитах человека. Цикл репродукции вируса длится 4–5 дней. Вирусная ДНК и нуклеокапсид обнаруживаются на 3-й день, тогда как методом электронной микроскопии оболочечный вирион определяется в цитоплазме клеток и экстрацеллюлярно на 5-й день после инфицирования. Инфицированные ВГЧ-6 клетки на 5-й день образуют синцитии, содержат ядерные и цитоплазматические включения с формированием «баллонообразных» крупных клеток. Репродукция вируса сопровождается деструкцией и лизисом клеток. На 5–10-й день почти 90 % всех чувствительных клеток поражаются вирусом (Бехало В. А. [и др.], 1998).

*Синдром хронической усталости.* Считается, что вирус ВГЧ-6 является этиологическим фактором, приводящим к развитию СХУ. Среди других инфекционных агентов, ассоциированных с развитием СХУ, ранее рассматривались также ВЭБ, ВГЧ-7, вирус HTLV-II (*human T-lymphotropic virus type II* – человеческий Т-лимфотропный вирус II типа), STLV-I (*simian T-lymphotropic virus type I* – обезьяний Т-лимфотропный вирус I типа), ВИЧ-1, вирусы бычьей и кошачьей лейкемии, парвовирус B19, энтеровирусы, а также *Coxiella burnetii* и *Mycoplasma*. Однако не было подтверждено, что хоть один из этих возбудителей ассоциирован с развитием СХУ.

В этой связи особое внимание привлекла недавно опубликованная работа, содержащая данные о том, что у пациентов с СХУ из мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) была выделена ДНК нового вируса семейства  $\gamma$ -ретровирусов человека под названием **ксенотропный вирус, родственный вирусу мышиной лейкемии** (XMRV, *xenotropic murine leukemia virus – related virus*) (Lombardi [et al.], 2009). Исследования проводились на образцах крови, полученных от пациентов после вспышки СХУ в районе Incline village (1984–1988 гг., озеро Тахо, США). Эти образцы хранятся в коллекции американского Института нейроиммунных заболеваний Виттмор и Петерсона (Whittemore Peterson Institute for Neuro-Immune Disease). Несмотря на то что данная вспышка СХУ, как полагают, была вызвана ВЭБ или ВГЧ-6 (van der Meer [et al.], 2010), вопрос о ее инфекционной природе остается открытым. В своей работе (Lombardi [et al.], 2009) методом ПЦР авторы определяли в образцах наличие РНК вирусного белка gag. Среди 101 обследованного пациента вирус был обнаружен у 68 человек (67 %), тогда как в группе здоровых волонтеров – только у 8 из 218 обследованных (3,7 %). Также установлено что XMRV обнаруживался в Т- и В-клет-

ках пациентов с СХУ и обладал способностью вторично инфицировать чувствительные линии клеток при кокультивировании с инфицированными МКПК пациентов. Кроме того, вирус был обнаружен и в сыворотке крови пациентов, у которых также были выявлены специфические блокирующие антитела — анти-XMRV.

Высокая частота обнаружения вируса XMRV у пациентов с СХУ позволила предположить, что между вирусом и заболеванием может быть прямая причинная связь. Для проверки этих данных в Европе были проведены независимые исследования. Однако полученные данные были шокирующими. При изучении неактивированных МКПК от 32 пациентов из Нидерландов (van Kuppeveld [et al.], 2010), а также в двух группах из Великобритании — у 170 пациентов (Groom [et al.], 2010) и 186 пациентов (Erlwein [et al.], 2010) — ни в одном случае вирус XMRV обнаружен не был. Важно отметить, что во всех трех исследованиях авторы использовали только один метод детекции XMRV.

Несмотря на резкую критику в адрес американских авторов, в частности, по поводу того, что СХУ возникает спорадически в разных географических регионах, а не в виде отдельных вспышек, представители европейского научного сообщества не предоставили убедительных доказательств полученных ими негативных результатов. Прежде всего, как неоднократно отмечали американские исследователи (Mikovits, Ruscetti, 2010; Mikovits [et al.], 2010), при исследовании МКПК европейские ученые использовали иной метод ПЦР-диагностики, который мог существенно повлиять на чувствительность обнаружения продуктов XMRV. Кроме того, они не применяли дополнительных методов обнаружения вируса (заражение чувствительной клеточной линии, иных иммунологических методов). Наконец, что немаловажно, ни одна из групп не затребовала от американских ученых образцы крови, которые содержали XMRV. В этой связи заслуживают особого внимания опубликованные американскими авторами технические рекомендации по изучению образцов от пациентов с СХУ на предмет обнаружения в них вируса XMRV (Mikovits [et al.], 2010). Прежде всего, авторы указывают, что в предыдущей работе (Lombardi [et al.], 2009) были описаны исследования не только 25 образцов крови от больных с озера Тахо (Mikovits and Ruscetti, 2010), но и 76 образцов, полученных от пациентов за период 2006—2008 гг., которые проживали в разных географических зонах (из 12 штатов США и Канады). Все пациенты, включенные в исследование 2009 г., были отобраны согласно двум регламентирующим документам для постановки диагноза «миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости»: диагностические критерии «1994 CDC Fukuda Criteria» (предложены в 1994 г. Международной

группой изучения синдрома хронической усталости при Центре по контролю за заболеваниями и профилактике, США), а также клинические критерии «2003 Canadian Consensus Criteria (CCC)» (Lombardi [et al.], 2009; Mikovits [et al.], 2010).

Наконец, американские ученые приводят детальное сравнение эффективности применения различных лабораторных тест-систем для обнаружения вируса XMRV в клинических материалах пациентов. Согласно их выводам, метод, который использовали европейские ученые, обладал самой низкой чувствительностью (Mikovits [et al.], 2010). В частности, на основании применения пяти различных методов для обнаружения XMRV в МКПК от 57 пациентов с СХУ авторы установили, что наиболее чувствительными были (в порядке убывания чувствительности метода):

- 1) гнездовая (*nested*) ПЦР на *gag* ген в линии LNCaP клеток аденокарциномы простаты человека (American Type Culture Collection, Rockville, Maryland, USA) после кокультивирования с плазмой крови или МКПК пациента (ранее XMRV был выделен у пациентов с раком простаты, проживающих в США, что объясняет выбор чувствительной к вирусу линии клеток);

- 2) обнаружение анти-Env антител в плазме крови пациента;

- 3) гнездовая ПЦР на *gag* ген в стимулированных МКПК или выявление с помощью антисыворотки экспрессии вирусных белков в активированных МКПК;

- 4) гнездовая ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) на нуклеиновые кислоты сыворотки крови или ПЦР на кДНК из неактивированных МКПК;

- 5) ПЦР ДНК из неактивированных МКПК.

Проведенные оригинальные исследования на пациентах с СХУ, отобранных по жестким требованиям (одновременно по CDC 1994 г. и CCC 2003 г.), позволили обнаружить более чем в 50 % клинических образцов вирус XMRV. Достоверность полученных данных была подтверждена не только высокоточными автоматизированными методами, но и в ходе биотестов на культуре чувствительных к вирусу клеток. Все это позволяет полагать, что между СХУ и вирусом XMRV может быть связь. Однако для подтверждения этиологической роли вируса в развитии заболевания потребуются проведение дополнительных исследований.

Вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7) был выделен из CD4 Т-лимфоцитов здоровых людей (Chou S., Scott K., 1990; Frenkel N. [et al., 1990]). Он более гомологичен, чем ВГЧ-6 (57,5 %) и ЦМВ (36 %), и поэтому отнесен по таксономии к группе  $\beta$ -герпесвирусов, обладает повышенным тропизмом к Т-лимфоцитам — CD4, CD8, незрелым Т-клеткам и клеткам Т-клеточной лимфомы линии SUP-T-1.

Значительно чаще ВГЧ-7 выявляется у больных с ВЭ и СХУ, а также у здоровых людей (до 85 %). Инфицирование данным вирусом происходит позже, чем вирусом ВГЧ-6 (Ablashi D. V. [et al.], 1994).

Вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) впервые выделен в виде чужеродных ДНК в 1994 г. из кожных поражений больного саркомой Капоши (СК), возникшей на фоне СПИДа (Chang X. [et al.], 1994). В настоящее время ВГЧ-8 рассматривается в качестве этиологического агента всех клинических форм СК, до 80,6 % идиопатической СК и до 100 % СПИД-ассоциированной СК (Кадырова Е., 1999) и двух лимфопролиферативных заболеваний: первичной выпотной лимфомы (лимфомы первичного экссудата) и некоторых случаев болезни Кастлемана (многоочагового заболевания Кастлемана).

Молекулярно-эпидемиологические исследования показали преобладающую генетическую вариабельность гена K1, локализованного на левом конце генома ВГЧ-8, где определены пять главных молекулярных субтипов генотипа K1 гена и его белка (А, В, С, D и Е), что связано, возможно, с проживанием больных в эндемичных зонах. На правом конце генома ВГЧ-8 определены K14.1/K15 области, где выявляют преобладающий (Р) и минорный (М) аллели, возможно, обуславливающие генетическую вариабельность ВГЧ-8 (Кадырова Е. Л. [и др.], 2002; Лакост В., Жессан А., 2002).

Выявлено, что ВГЧ-8 содержит последовательности, гомологичные двум известным онкогенным герпесвирусам — саймири и ВЭБ. Установлено также наличие у него последовательностей, гомологичных генам человека и осуществляющих контроль над ростом и пролиферацией клеток bcl-2, IRF и др. (Neipel F. [et al.], 1997). В составе генома вируса ВГЧ-8 содержится несколько генов, гомологичных генам человека, вовлеченных в процессы клеточной пролиферации, подавления апоптоза, ангиогенеза. Однако в случаях СК и лимфомы первичного экссудата большинство опухолевых клеток проявляет лишь признаки латентной инфекции с картиной ограниченной экспрессии генов, включающих ассоциируемый с латентностью внутриядерный антиген 1, способный взаимодействовать с р53 и геном ретинобластомы. Незначительное число опухолевых клеток, экспрессирующих литические гены, может играть важную роль в росте опухолей посредством паракринных механизмов, что и было продемонстрировано для вирусного рецептора, связанного с G-белком. Понимание данных механизмов обеспечит логическое обоснование новых методов лечения и профилактики ВПГ-8-ассоциированных заболеваний (Cathomas G., 2003).

По данным В. Гурцевич и соавт. (2002), все диагностируемые в России формы СК характеризуются выраженной ассоциацией

с ВГЧ-8. При классической форме СК вирусспецифические антитела в крови выявлены у 72,1 % больных, а обнаружение разных генетических продуктов вируса в опухолевой ткани (по результатам ПЦР-анализа) определено у 76,0 % больных, при СПИД-ассоциированной форме СК — у 75 и 100 % соответственно. Более низкий уровень ассоциации ВГЧ-8 с СК в России, по сравнению со 100 %-ным уровнем эндемичных по СК стран, связан, возможно, с географическими особенностями этиопатогенеза болезни и/или другими факторами. Присутствие ВГЧ-8 обнаружено в эякулятах и эпителиальных клетках и/или простатической жидкости предстательной железы у больных хроническим простатитом.

Таким образом, герпесвирусы имеют общие признаки: наличие ДНК, сходство по морфологии, способу репродукции, размерам, способность поражать лимфоидные клетки и ткани; пантропность и персистенция в клетках различных органов и систем; клинический полиморфизм инфекционного процесса и индукции репродукции других вирусов, а также способность вызывать мутационные процессы в соматических клетках человека. В то же время вирусы достаточно отличаются друг от друга по антигенным и биологическим свойствам, способности к репродукции в определенных тканях и клетках организма, вызывая при этом различные клинико-патогенетические формы заболевания.

Вирус В герпеса обезьян (вирус В герпеса обезьян Старого Света) выделен из мозга человека, умершего от энцефалита после укуса его внешне здоровой обезьяной в лаборатории (Wright H., 1934). В 1963 г. L. Gay и H. Holden также выделили вирус из ткани мозга человека, погибшего от энцефаломиелита. Изучение свойств выделенных вирусов позволило установить антигенную связь с ВПГ и псевдобешенства. Инфицирование человека происходит только при укусе обезьяной, вирус содержится в слюне животного.

Сероэпидемиологические исследования позволили выявить антитела к вирусу В герпеса обезьян у 20 % здоровых животных, причем если здоровые и больные обезьяны содержатся вместе, то антитела к вирусу могут обнаруживаться в 80—100 % случаев (Krech U., Lewis I., 1954). Это указывает на то, что у обезьян инфекция чаще протекает латентно, как простой герпес у людей (Баринский И. Ф. [и др.], 1986).

Антисыворотка против ВПГ хорошо нейтрализует вирус В герпеса обезьян, тогда как антисыворотка против обезьяньего вируса не имела такой активности против ВПГ, либо вируснейтрализующие антитела обнаруживались в очень низком титре (цит. по: Баринский И. Ф. [и др.], 1986).

## Литература

Адаскевич В. П. Заболевания, передаваемые половым путем. — Витебск, 1997. — 308 с.

Архипов Г. С., Исаков В. А., Архипова Е. И. Социальная значимость распространения герпеса и ВИЧ-инфекции. Современные подходы к профилактике и лечению // Матер. научной сессии ННЦ СЗО РАМН (сб. науч. трудов). — В. Новгород : Медицина, 2003. — Т. 2. — С. 66.

Баринский И. Ф., Шубладзе А. К., Каспаров А. А. [и др.]. Герпес. — М. : Медицина, 1986. — 206 с.

Бохман Я. В., Лютра У. К. Рак шейки матки. — Кишинев : Штиинца, 1991. — 239 с.

Богаров А. Ф., Кицак В. Я., Богаров Е. Ф. [и др.]. Вирус простого герпеса. — Новосибирск : Наука, 1982. — 222 с.

Брызжикова Т. С. Этиологические особенности и клинко-иммунологические проявления современной герпетической инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1995. — 21 с.

Брызжикова Т. С., Исаков В. А., Юрлова Т. И. [и др.]. Варьирующая чувствительность клинических изолятов вируса простого герпеса разных лет выделения к ацикловиру // Вестн. РАМН. — 1995. — № 9. — С. 12–15.

Гурцевич В. Э., Новикова Е. В., Борисова Е. Ю. [и др.]. Обнаружение и клинко-морфологическая характеристика опухолей желудка, ассоциированных с вирусом Эпштейна — Барр // Русский журнал «Вич/СПИД и родственные проблемы». — 1999. — Т. 3. — № 1. — С. 28–33.

Каспаров А. А. Офтальмогерпес. — М. : Медицина, 1994. — 224 с.

Козлова В. П., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий : руководство для врачей. — М. : Триада-Х, 2003. — 439 с.

Коломиец А. Г., Малевич Ю. К., Коломиец Н. Д. Генерализованная герпетическая инфекция. — Минск : Навука і тэхніка, 1992. — 350 с.

Лабораторная диагностика инфекционных вирусных заболеваний. — 2-е изд. — СПб., 2004. — 93 с.

Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громыко Ю. Н. Менингиты и энцефалиты. — СПб. : Фолиант, 2001. — 122 с.

Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск : Фармаграфикс, 1997. — 162 с.

Новикова Е. В., Яковлева Л. С., Стенина В. Н. [и др.]. Обнаружение и клинко-морфологическая характеристика опухолей желудка, ассоциированных с вирусом Эпштейна — Барр // Русский журнал «Вич/СПИД и родственные проблемы». — 1999. — Т. 3. — № 1. — С. 103.

Перадзе Х. Д. Особенности лабораторной диагностики первичной и хронической ВЭБ-инфекции // Тез. Всерос. науч. конф. «Клинические перспективы в инфектологии». — СПб., 2001. — С. 153.

Рахманова А. Г., Пригожина В. К., Неверов В. А. Инфекционные болезни : руководство для врачей общей практики. — М. ; СПб., 1995. — 302 с.

Родионова А. Н., Королькова Т. Н., Чайка Н. А. Саркома Капоши и СПИД : рекомендации для врачей. — Л., 1989. — 44 с.



Руководство по инфекционным болезням / под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Ю. В. Лобзина. — 3-е изд., доп. и перераб. — СПб. : Фолиант, 2003. — 1040 с.

Самгин М. А., Халдин А. А. Простой герпес (дерматологические аспекты). — М. : МЕДпресс-информ, 2002. — 160 с.

Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции : пособие для врачей. — СПб., 2005. — 34 с.

Сомов Е. Е. Герпетические и эпидемические вирусные кератоконъюнктивиты. — СПб., 1996. — 48 с.

Ярославский В. К., Исаков В. А., Семенов А. Е. [и др.] Герпетическая инфекция и беременность : методические рекомендации. — СПб., 1996. — 32 с.

Hansen A., Henderson S., Lagos D. [et al.]. KSHV-encoded miRNAs target MAF to induce endothelial cell reprogramming // Genes. Dev. — 2010, Jan. 15; 24 (2). — P. 195–205.

Hassman L. M., Ellison T. J., Kedes D. H. KSHV infects a subset of human tonsillar B cells, driving proliferation and plasmablast differentiation // J. Clin. Invest. — 2011. No 121 (2). — P. 752–768.

Jiang X., Chentoufi A. A., Hsiang C. [et al.]. The herpes simplex virus type 1 latency associated transcript (LAT) can protect neuronal derived C1300 and Neuro2A cells from Granzyme B induced apoptosis and CD8 T-cell killing // J. Virol. — 2010, Dec 22. [Epub ahead of print]; doi: 10.1128/JVI.01791-10.

Speck S. H., Ganem D. Viral latency and its regulation: lessons from the gamma-herpesviruses // Cell Host Microbe. — 2010, Jul 22. — No 8 (1). — P. 100–115.

## Глава 2

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

#### 2.1. Источник герпетической инфекции и механизмы ее передачи

**Источник инфекции.** Резервуаром и источником инфекции могут быть вирусоносители и больные манифестными, стертыми, латентными формами заболевания. К антропонозам относятся вирусы ВВО-ОГ, ЦМВ. Способность других герпесвирусов культивироваться на тканях лабораторных животных предполагает возможность передачи инфекции человеку от инфицированных ГВ человека лабораторных животных.



Эпидемиологический надзор за ГВИ в полном объеме (учет абсолютного числа заболевших и заболеваемости в интенсивных показателях, выявление факторов и групп риска, проведение противоэпидемических и профилактических мероприятий) осуществляется только в отношении официально регистрируемых ГВИ (ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, генитальный герпес). Другие формы ГВИ не регистрируются, поэтому противоэпидемические мероприятия проводятся весьма ограниченно.

**Механизмы передачи.** Выделяют несколько механизмов передачи герпесвирусных инфекций: воздушно-капельный (аэрозольный), оральный (орально-оральный), контактный и гемоконтактный.

*При аэрозольном механизме* передачи инфекции наиболее распространен воздушно-капельный путь инфицирования, наибольшая заразительность наблюдается при ветряной оспе. Воздушно-пылевой путь передачи инфекции также распространен, так как герпесвирусы могут длительное время сохраняться в высушенном состоянии и при низких температурах (Борисов Л. Б., 2002).

*При оральном механизме* передачи инфекции основным является контактно-бытовой путь инфицирования. При этом факторами передачи инфекции могут быть инфицированные слюной или содержимым везикул детские игрушки, предметы обихода — полотенце, посуда, дверные ручки и т. д. При орально-оральном механизме инфицирование происходит посредством инфицированной слюны.

*При контактном механизме* передачи ГВИ передаются несколькими путями: энтеральным (при поцелуях и орорегенитальном сексе), парентеральным, половым, интранатальным (родовым), вертикальным (трансплацентарным) и постнатальным. Кроме ветряной оспы, где преобладает аэрозольный механизм, при других ГВИ среди населения всех континентов наиболее распространенным считается контактный механизм передачи. Наибольшее значение в распространении ГИ приобретает половой путь инфицирования.

Важно отметить, что возможно *посттрансфузионное инфицирование* ГВ, которое особенно опасно для больных с иммунологической недостаточностью (гематологические, онкогематологические, онкологические больные, пациенты с хроническими инфекционными и соматическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией и СПИДом). Доказано, что при переливании крови и ее компонентов возможно инфицирование реципиента не только вирусами гепатитов В и С, ВИЧ, но и герпесвирусами (Исаков В. А. [и др.], 1999; Лиознов Д. А. [и др.], 2002; Чеботкевич В. Н. [и др.], 1996). Так, при обследовании 257 доноров Санкт-Петербурга антитела к ЦМВ методом ИФА обна-

ружены у 246 человек (96,1 %), причем в 5,1 % случаев серологически была диагностирована первичная инфекция, а у 1 % доноров в лейкоцитах крови методом ПЦР выявили ДНК ЦМВ (Чеботкович В. Н. [и др.], 1996). Л. А. Зазимко [и др.] (2000) среди клинически здоровых людей (доноры, беременные) IgM антитела к ВПГ определяли в 8–10 % случаев. Ученые из Екатеринбурга при обследовании крови доноров лабораторно выявили активную репликацию ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 в 30–35 % случаев. В связи с этим считаем обязательным обследование доноров и препаратов крови на ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6.

*Факторами передачи* инфекции могут служить: слюна, кровь, слезная жидкость, содержимое везикул, сперма, секрет влагалища и цервикального канала, различные органы и ткани, используемые для пересадки, моча, а также медицинский инструментарий, используемый при парентеральных вмешательствах и эндоскопических исследованиях. На персистенцию возбудителей ГВ в тканях почек у детей с обструктивной патологией указывают ряд авторов, причем ГВ в двух-, трехкомпонентной ассоциации (ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ) выявляются до 18 % случаев.

## **2.2. Восприимчивость человека к герпетической инфекции и показатели заболеваемости**

**Восприимчивость.** Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они пантропны и способны поражать практически все органы и системы человека. Они вызывают латентную, острую и хроническую формы инфекции (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Рахманова А. Г. [и др.], 1995; Лобзин Ю. В., Казанцев А. П., 1996; Исаков В. А. [и др.], 1999).

Восприимчивость человека к ГВ высока. Около 90 % всего населения планеты инфицировано одним или несколькими серотипами семейства ГВ. Причем от 12 до 25 % из них страдают рецидивирующими формами заболеваний, у 30 %, по данным разных авторов, инфекция обнаруживается в субклинической и латентной формах.

Анализ ежегодной заболеваемости ГВИ в России и наши расчеты показывают, что в Санкт-Петербурге у 15 % взрослого населения (до 370 тыс. человек) имеется герпетическое поражение кожи и слизистых, генитальный герпес (ГГ) встречается у 6–10 % взрослого населения (до 230 тыс. человек), заболевания нервной системы, обусловленные ГВ, — у 23 тыс. человек. При этом в 14–30 % случаев

длительно сохраняются остаточные явления (вплоть до инвалидизации) с летальностью 5—70 % (в зависимости от клинической формы поражения ЦНС). Офтальмогерпес возможен у 8000 человек (герпетические и аденовирусные поражения глаз протекают наиболее тяжело и требуют длительного лечения), латентная форма ГИ возможна у 540 беременных женщин. Все вышеизложенное позволяет считать ГВИ важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения (Исаков В. А. [и др.], 2003; Сорокина М. Н., Безух С. М., 1996).

Герпетические инфекции в 60—65 % случаев являются причиной патологии роговицы глаза, причем обусловленные в основном ВПГ (89,6 %) и ЦМВЧ (10,4 %), при этом офтальмогерпес и аденовирусные поражения глаз протекают наиболее тяжело и требуют длительного лечения (Козько В. Н., 2004).

Многочисленными исследованиями показано, что вирусами простого герпеса (ВПГ) инфицировано 65—90 % взрослого и детского населения планеты (Учайкин В. Ф., 1998; Поздеев О. К., 2001), а инфицирование ВОГ достигает 95—100 %, так как ветряную оспу практически все население переносит в детском возрасте. Распространенность в США среди взрослых и детей ГВИ и их характерные признаки представлены в табл. 4.

Первичное инфицирование ВПГ-1 воздушно-капельным путем диагностировано у 50 % популяции к 6—7-летнему возрасту (экстрагенитальный герпес) (Марченко Л. А., Лушкова И. П., 2004). По данным Пашаниной Т. П. и соавт. (2002), антиген ВПГ обнаружен у 36 % обследованных детей с частыми респираторными заболеваниями, антиген ЦМВ — у 14 %, антитела к ВПГ-1 выявлены у 72 %, причем у одной трети детей, имеющих маркеры ВПГ и ЦМВ, выявлена микоплазменная, а у 15 % — хламидийная инфекция.

В настоящее время увеличивается частота регистрации ГИ на территории России, что говорит о росте различных форм ГИ среди возрастных групп населения и, возможно, об улучшении клинико-лабораторной диагностики. Отмечается рост инфекционного мононуклеоза (ИМ) на территории Приморского края России как среди детей, так и среди лиц молодого возраста (Сокотун О. А. [и др.], 2002), показатель заболеваемости ИМ у детей Ставропольского края в 2000—2004 гг. составил на 100 тыс. населения 20,58—23,09 % (Безроднова С. М. [и др.], 2004).

Увеличилась частота выявления ГВ среди причин урологической патологии (УП) у детей. Так, причиной УП в 40 % случаев является ВЭБ, реже — ВПГ-2 и ЦМВ (Набока Ю. Л., 2004). Описана рецидивирующая форма ГИ — сочетание ВЭБ с ВГЧ-6, ВГЧ-7 и туберкулеза у одного больного в Латвии (Залите М. Г. [и др.], 2004).

**Частота и характерные признаки герпесвирусных инфекций человека в США (Coen D. M., Schaffer P. A., 2003)**

Вирусы	Серопозитивность здоровых людей, %		Проявления первичной ГВИ	Течение ГВИ у лиц со сниженным иммунным статусом	Взаимосвязь с онкопатологией
	Дети	Взрослые			
ВПГ-1	20—40	50—70	Гингивостоматит, кератоконъюнктивит, кожный и генитальный герпес, энцефалит	Гингивостоматит, эзофагит, кератоконъюнктивит, кожный герпес, пневмония, гепатит	Нет
ВПГ-2	0—5	20—50	Гингивостоматит, кожный и генитальный герпес, менингоэнцефалит, неонатальный герпес	Кожный и генитальный герпес, диссеминированная инфекция	—
ВВО-ОГ	50—75	85—95	Ветряная оспа	Диссеминированная инфекция	Нет
ЦМВ	10—30	40—70	Мононуклеоз, гепатит, врожденная ЦМВ-инфекция	Гепатит, ретинит, пневмония, энцефалит, колит, полирадикуллопатии	Нет
ВЭБ	10—30	80—95	Мононуклеоз, гепатит, энцефалит	Поликлональные и моноклональные лимфопролиферативные синдромы, волосатая лейкоплакия языка	Африканский вариант лимфомы Беркитта, назофарингеальная карцинома, лейкокарцинома
ВГЧ-6	80—100	60—100	Внезапная экзантема у детей, лихорадка и средний отит, энцефалит	Пневмонит, энцефалит	Нет
ВГЧ-7	40—80	60—100	Внезапная экзантема у детей	Нет	Саркома Капоши
ВГЧ-8	<3	<3	—	Саркома Капоши	—

По данным Н. В. Сизовой [и др.] (2003), в структуре ГВИ у госпитализированных взрослых больных больницы им. С. П. Боткина в 2002 г. в Санкт-Петербурге преобладающими являлись заболевания, вызванные ВВО-ОГ (349 больных, из них 338 ОГ), больных с ВПГ пролечено 40, а с ВЭБ было всего 6 больных (табл. 5).

В связи с отсутствием в нашей стране обязательной регистрации заболеваемости ГИ истинное число больных неизвестно. Считают, что на территории России и СНГ различными формами ГИ ежегодно инфицируется около 20 млн человек.

**Структура герпесвирусных инфекций у взрослых,  
госпитализированных в больницу им. С. П. Боткина в 2002 г.**

Этиология герпеса	Количество больных		Всего больных, чел.
	абс. число	%	
ВВО-ОГ:			349
ветряная оспа	11	2,8	
опоясывающий герпес	338	85,6	
ВПГ	40	10,1	40
ВЭБ	6	1,5	6
Итого:	395	100	395

Учитывая рост ГИ, проводился анализ структуры ГВИ (простой герпес, ветряная оспа и опоясывающий герпес, инфекционный мононуклеоз) у больных, прошедших стационарное лечение в Новгородской инфекционной больнице и стационарах области за период с 2000 по 2004 г., с учетом возрастного фактора. Установлено, что чаще с различными формами ГВИ госпитализируются дети. Так, в 2000 г. на стационарном лечении было 33 ребенка, причем один из них в возрасте до 1 года с ветряной оспой, а взрослых — 25 человек; в 2001 г. — соответственно 19 (1 ребенок до 1 года) и 15 взрослых; в 2002 г. — 20 детей (2 — до 1 года) и 16 взрослых; в 2003 г. — 23 ребенка (2 до 1 года) и 9 взрослых и в 2004 г. — 7 детей и 7 взрослых. Всего за эти годы в стационарах области пролечились 102 ребенка (6 из них в возрасте до 1 года) и 72 взрослых человека.

Значительно чаще у детей клинически регистрировали ветряную оспу (ВО), у взрослых — опоясывающий герпес (ОГ). По данным стационаров области, за 5 лет (2000—2004 гг.) с заболеваниями, вызванными ВВО-ОГ, пролечилось 24 взрослых с ОГ и ни одного ребенка, а с ветряной оспой было 37 взрослых и 62 ребенка, причем 5 из них в возрасте до 1 года. Инфекционный мононуклеоз диагностирован у 30 детей (1 из них в возрасте до 1 года), среди взрослого населения — у 11 больных. Больные с ГВИ, вызванной ВПГ-1, лечатся, как правило, амбулаторно. В стационар госпитализируются пациенты с тяжелыми формами заболевания, поэтому с простым герпесом пролечено всего 7 детей до 14 лет. В то же время наблюдается увеличение частоты госпитализаций взрослых пациентов с клинически выраженными формами ГИ в динамике.

Изменилась частота различных нозологических форм ГВИ с учетом возрастного фактора. Так, в 2000 г. в структуре ГВИ среди госпитализированных больных преобладали дети с ИМ, что составило более половины из числа госпитализированных с ГИ, 25 % — больные ветряной оспой и 17 % — дети с простым герпесом. Следова-

льно, отмечается рост заболеваемости ветряной оспой и манифестными формами ИМ как среди взрослых, так и среди детей, в том числе среди детей до 1 года. Обращает на себя внимание то, что ОГ наблюдался только у взрослых, тогда как взрослых с ветряной оспой в стационаре в 2000 г. не было. К 2004 г. изменилась структура диагностированных нозологических форм ГВИ. Так, 10 % больных составили уже взрослые пациенты с ветряной оспой, увеличилось количество взрослых, больных опоясывающим герпесом, почти в 9,2 раза, а ИМ — в 2 раза.

Таким образом, по сравнению с 2000 г. отмечается рост заболеваемости среди госпитализированных взрослых, больных ветряной оспой, ИМ и опоясывающим герпесом. Отмечается также рост числа госпитализированных детей с заболеваниями, вызванными ВПГ и ВВО, в том числе среди детей до 1 года. Значительно уменьшилась частота госпитализации детей с ветряной оспой (с 25 до 3 %). Следовательно, среди госпитализированных взрослых и детей с ГВИ постоянно происходит циркуляция различных вариантов ГВ, вызывающих характерную клиническую форму болезни. Против большинства ГВИ вакцин не существует, герпес считают неуправляемой инфекцией, при этом его возникновение и распространение мало зависит от противоэпидемических мероприятий. В большей степени заболеваемость этими инфекциями, течение болезни, персистенция вируса зависят от особенностей возбудителя и активности иммунной системы человека. Состояние иммунной системы обусловлено многими факторами: генетическими, экологическими, социально-экономическими, гигиеническими и др. В то же время ВПГ заражаются дети от инфицированной матери уже в родовом периоде.

Инфицированность вирусом Эпштейна — Барр высока, почти у 90 % населения в возрасте свыше 40 лет выявляются специфические антитела, около 50 % населения переносят ИМ в детском или подростковом возрасте в манифестной форме, другая часть населения — в атипичной: стертой или латентной форме (Лобзин Ю. В., Казанцев А. П., 1996). Таким образом, высокая заболеваемость детей ИМ в структуре ГИ среди госпитализированных детей не противоречит данным литературы.

Неуклонный рост заболеваемости ИМ отмечается и среди взрослых, а ВЭБ является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, и диапазон онкологических заболеваний, ассоциированных с ним, постоянно увеличивается: доказано участие ВЭБ в развитии лимфомы Беркитта (ВЭБ + возбудитель тропической малярии), назофарингеальной карциномы, волосатой лейкоплакии. Первые сообщения о выявлении случаев рака желудка, ассоциированных

с ВЭБ, появились из Японии и США в начале 1990-х годов (Такада К., 2000). По статистике, рак желудка в России занимает одно из ведущих мест среди наиболее часто встречающихся новообразований. Исследования, проведенные В. Гурцевич и соавт. (2002), свидетельствуют о том, что на территории бывшего СССР около 11 % всех случаев рака желудка ассоциированы с ВЭБ (Сахалинская обл., Москва) и до 13,8 % в Волгоградской области.

В последние годы ВПГ-2 занимает значительное место в структуре ГВИ. В большинстве случаев ВПГ-2 является причиной генитального герпеса (ГГ), распространенность которого в мире очень высока и значительно колеблется в разных странах, что зависит от многих причин, в том числе и от посещаемости пациентами ЛПУ, выявляемости на осмотрах и клинико-лабораторной диагностики, а также регистрации выявленных заболеваний. Так, по данным государственных кожно-венерологических учреждений Санкт-Петербурга, генитальный герпес встречается у 6–10 % взрослого населения, а в целом по России — до 20 %. Низкий процент выявляемости данной инфекции в целом можно сравнить с данными обязательного обследования на сифилис и его регистрации. При всех видах медицинских освидетельствований активность выявления больных сифилисом снизилась с 80 % в 1989 г. до 63 % в 2002 г. (Смирнова Т. С., 2004). Это связано, возможно, с введением платного лабораторно-диагностического обследования, часто недоступного многим пациентам, а также с возникновением в 1994 г. коммерческих лечебно-диагностических организаций, игнорирующих обязательный учет выявленных заболеваний.

В странах Европы регистрируется до 35 % случаев заболевания ГГ, а в Южной Африке — до 80 %. В Москве показатель заболеваемости ГГ увеличился в 6 раз, а по области — в 2 раза, причем в 30 % случаев причиной ГГ был ВПГ-1, и, в отличие от ВПГ-2, его клинические проявления были более сглаженными (Марченко Л. А., Лушкова И. П., 2004).

Показатели заболеваемости некоторыми инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), в Санкт-Петербурге, по данным ГорКВД, представлены в табл. 6 (Смирнова Т. С. [и др.], 2010). По официальным данным, заболеваемость ГГ в Санкт-Петербурге за период 1998–2004 гг. возросла в 2–3 раза по сравнению с 1994–1997 гг. и снизилась на 30 % в 2005–2009 гг. Следует отметить, что низкие показатели заболеваемости ГГ обусловлены, очевидно, необязательностью регистрации ГГ и недостаточным вниманием врачей-клиницистов к проблеме диагностики герпеса. В то же время частота выявленных случаев ГГ сопоставима с показателями заболеваемости папилломавирусной инфекцией.

Таблица 6

**Заболеваемость некоторыми ИППП в Санкт-Петербурге**

(по данным городского КВД за 1994–2009 гг.)\*

Годы	Хламидиоз		Трихомониаз		Урогенитальный герпес		Папилломавирусная инфекция	
	Число больных	Показатель (на 100 тыс. чел.)	Число больных	Показатель (на 100 тыс. чел.)	Число больных	Показатель (на 100 тыс. чел.)	Число больных	Показатель (на 100 тыс. чел.)
1994	7807	158,8	24111	490,3	1251	25,4	1906	38,8
1995	13435	277,7	24050	497,0	998	20,6	2028	41,9
1996	13375	278,4	21081	438,9	1054	21,9	1791	37,2
1997	11702	244,9	18263	382,2	1408	29,5	1466	30,6
1998	11738	247,2	15414	324,6	1907	40,2	2450	53,6
1999	12242	258,9	14520	307,1	2490	52,7	1789	37,8
2000	11736	250,0	12375	263,6	3071	65,4	1919	40,8
2001	9903	212,5	10226	219,4	3606	77,4	1863	39,9
2002	8958	193,6	8856	191,4	3305	71,4	1986	42,9
2003	8399	184,0	7681	168,3	2825	61,9	2358	51,6
2004	8695	188,0	6943	128,5	2851	61,7	2273	49,1
2005	7941	169,1	6502	138,0	2970	63,2	2418	51,5
2006	7344	160,3	6135	133,9	2973	65,1	2516	54,9
2007	6760	148,0	6410	140,3	2694	58,9	2450	53,6
2008	6194	135,6	4583	100,3	2353	51,5	2511	54,9
2009	5187	113,2	3764	82,1	2009	43,8	2153	46,9

\* Данные предоставлены Смирновой Т. С. — главным врачом СПб ГорКВД, кандидатом медицинских наук, заслуженным врачом РФ.

В табл. 7 приводятся сведения о регистрируемой заболеваемости урогенитальными инфекциями по Псковской области (на 100 тыс. населения) за период 1996–2009 гг. По-видимому, более высокие показатели заболеваемости урогенитальным герпесом в Санкт-Петербурге по сравнению с показателями по Псковской области обусловлены значительной сексуальной активностью населения крупного города, а также большими возможностями лабораторной диагностики герпеса.

В США ежегодно регистрируют 6–10 млн случаев ГГ, из которых примерно  $\frac{2}{3}$  имеют тенденцию к латентному или рецидивирующему течению. Эта форма герпеса, диагностируемая вирусологически у 1,0–1,5 % беременных женщин, имеет очень серьезное значение, так как в результате этого интранатально инфицируется 0,003–0,05 % всех живорожденных детей. С пузырьковыми поражениями кожи ГГ проявляется только у  $\frac{1}{3}$  больных, но риск инфицирования плода при родах возрастает до 40–60 %. Особую значимость в распространении ГГ и инфицировании женщин репродуктивного



Таблица 7

**Динамика заболеваемости урогенитальными инфекциями  
по Псковской области (на 100 тыс. населения)**

Годы	Динамика показателей заболеваемости			
	Трихомониаз	Хламидиоз	Герпес	Папилломавирусная инфекция
1996	98,2	17,4	1,2	11,9
1997	94,3	13,0	1,6	10,5
1998	41,2	55,8	3,8	17,8
1999	123,5	36,2	1,7	23,5
2000	129,1	51,9	3,4	35,4
2001	106,0	35,2	2,3	17,4
2002	87,4	45,4	4,3	37,0
2003	86,3	45,8	14,2	32,3
2004	112,3	39,7	18,0	38,5
2005	102,9	41,9	10,6	33,5
2006	74,8	39,3	15,2	27,6
2007	71,0	33,8	10,8	31,1
2008	68,3	40,3	10,8	50,1
2009	63,0	30,0	8,8	58,7

возраста приобретают субклинические формы ГГ у мужчин, которые обнаруживаются в 12–27 % случаев в структуре других манифестных заболеваний урогенитального тракта (Ермоленко Д. К. [и др.], 2002).

Результат проведенного анализа показателей впервые выявленного урогенитального герпеса по Новгородской области и В. Новгороду за период 1998–2004 гг. свидетельствует о том, что заболеваемость урогенитальным герпесом за 7 лет имеет тенденцию к росту. Так, в Новгородской области с 1998 по 2001 г. частота ГГ возросла с 9,3 до 24,4 (на 100 тыс. населения), а в В. Новгороде за этот же период – с 15,8 до 64,2 (на 100 тыс. населения).

Анализ частоты выявляемости первичного ГГ с учетом возраста населения показал, что наиболее высокая заболеваемость за весь период наблюдения регистрировалась у людей в возрасте 20–29 лет, т. е. у самой сексуально активной группы населения, реже – у людей в возрасте 30–39 лет. Нередко ГГ заболевают и молодые люди 15–17 лет. Вероятно, в определенной степени это связано с недостаточной осведомленностью школьников в вопросах инфекций, передающихся половым путем, их последствий и профилактики. Аналогичная ситуация по частоте выявляемости ГГ в различных возрастных группах отмечена и в В. Новгороде. За период 1998–2001 гг. среди мужчин 20–29 лет ГГ встречался в 16,3–128,1 случаях (на 100 тыс. населения), среди женщин – в 128,5–254,5 случаях (на 100 тыс. населения). Высокая частота ГГ зарегистрирована среди женщин 18–19 лет (51,4–242,6 (на 100 тыс. населения),

а в 2000 г. — в 338,9 случаев (на 100 тыс. населения). Необходимо отметить, что в годы повышенной заболеваемости ГГ регистрируется высокая частота ГГ и в возрастной группе 15—17 лет, хотя эти показатели в 3 раза ниже, чем у молодых людей 18—19 и 20—29 лет. В 2002—2003 гг. ГГ не выявляется среди женщин, а у мужчин наибольшая заболеваемость регистрируется в возрастной группе 20—29 лет.

Таким образом, в годы подъема заболеваемости (2000—2001 гг.) самый высокий показатель заболеваемости ГГ зарегистрирован в возрастной группе 18—19 лет среди женщин и 20—29 лет среди мужчин, т. е. в репродуктивном возрасте, как и заболеваемость СПИДом, сифилисом и другими ИППП. Причем до 2001 г. заболеваемость ГГ в В. Новгороде значительно превышала областные показатели, со значительным превышением удельного веса среди женщин (более чем в 2 раза), а с 2002 г. заболеваемость среди женщин резко снизилась. Возможно, это связано с низкой выявляемостью и/или отсутствием соответствующих диагностических тест-систем в ЛПУ города и области.

К наиболее значимым факторам риска заражения ВПГ по анамнестическим данным пациентов, как и при ВИЧ-инфекции и других ИППП, необходимо отнести низкий социально-экономический статус, коммерческий и групповой секс, большое число сексуальных партнеров, особенно среди потребителей инъекционных наркотиков, так как эти пары редко практикуют защищенный секс. Вторичное инфицирование вирусом герпеса обычно происходит в результате половых или уrogenитальных контактов.

Показатели заболеваемости урогенитальным герпесом в Санкт-Петербурге и В. Новгороде за 10 лет (на 100 тыс. населения) представлены на рис. 1. За период 1994—1997 гг. заболеваемость ГГ в обоих городах была сопоставимой и резко возросла в 1998—2001 гг. Причем заболеваемость ГГ оказалась выше в Санкт-Петербурге и лишь в 1995—1996 гг. эти показатели практически сравнялись. По официальным данным, заболеваемость ГГ в Санкт-Петербурге за период 1998—2004 гг. возросла в 2—2,5 раза по сравнению с 1994—1997 гг. В то же время в 2002—2004 гг. число случаев ГГ в Санкт-Петербурге уменьшилось с 71,4 до 61,7 на 100 тыс. населения, тогда как в В. Новгороде эти показатели составили 6,04—6,8 соответственно, что не отражает истинной картины распространения урогенитального герпеса в регионе. Очевидно, это связано с недостаточным вниманием медицинских работников к проблеме диагностики ГВИ.

Известно, что длительная персистенция ГВ в организме при рецидивирующих формах герпетической урогенитальной инфекции способствует развитию специфического иммунодефицита и создает усло-

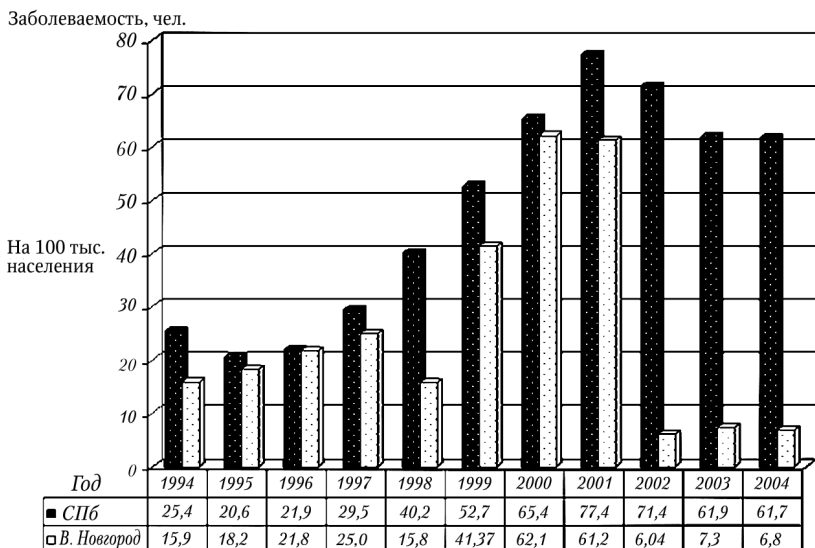


Рис. 1. Динамика заболеваемости урогенитальным герпесом в Санкт-Петербурге и Великом Новгороде за 1994–2004 гг. (на 100 тыс. населения) (данные СПб ГорКВД цит. по: Смирнова Т. С. [и др.], 2005)

вия для передачи возбудителя через плаценту, интранатально, а также половым путем при незащищенном или урогенитальном сексе.

Инфицированность ВГЧ-6 уже на первом году жизни детей достигает 80 %, к 1,5 годам — почти 100 %. После 40 лет выявление антител к данному вирусу снижается и составляет менее 60 %. Инфекция ВГЧ-6 передается воздушно-капельным и орально-оральным путями, возможно инфицирование после гемотрансфузии, при трансплантации органов и тканей.

Большая работа по изучению распространения ВГЧ-6 среди населения отдельных городов России была выполнена в 2006–2009 гг. Калугиной М. Ю. с соавт. (Калугина М. Ю. [и др.], 2008, 2009). Подвергся обследованию 1881 образец сыворотки крови здоровых людей, из них 552 образца от детей и 1329 образцов от взрослых в разработанной авторами реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) на наличие специфических IgG к ВГЧ-6. Установлена высокая частота выявления IgG к ВГЧ-6 среди населения городов, расположенных в различных климатогеографических регионах России: в Москве (78,8 %), в Омске (93,8 %), в Челябинске (71,2 %)

и в Чебоксарах (92 %), что свидетельствует о широкой повсеместной циркуляции ВГЧ-6.

Определена значимость инфекции ВГЧ-6 у больных различными иммунодефицитными состояниями и доказана необходимость проведения ее диагностики у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний и у больных туберкулезом, так как она отягощает течение основного заболевания. Впервые выявлено наличие признаков свежего инфицирования ВГЧ-6 у детей в возрасте до 4 лет (25,0 %) с иммунными нейтропениями, что значительно чаще, чем у взрослых больных острым лейкозом (5,0 %). Установлено, что у ВИЧ-инфицированных беременных выявляли маркеры острой ВГЧ-6-инфекции чаще (76,0 %), чем у других ВИЧ-инфицированных. У пациентов с болезнью Шегрена маркеры ВГЧ-6 выявлены в 57,5 % случаев, а сочетание ВГЧ-6 с ЦМВ — у 17,5 % больных. Установлено наличие маркеров острой ВГЧ-6-инфекции у больных с нервно-психическими расстройствами и депрессиями (48,4 %) и у детей с задержкой психомоторного развития (45,2 %) (Калугина М. Ю. [и др.], 2008, 2009). Впервые определена частота наличия маркеров ВГЧ-6-инфекции (острой и перенесенной) у медицинского персонала противотуберкулезного стационара (31,4 %), гематологического отделения (17,1 %), отделения респираторных инфекций (17,2 %) и приемного отделения городского стационара (17,2 %), что позволило авторам отнести обследованный медперсонал к группе риска по инфицированию ВГЧ-6 (Калугина М. Ю. [и др.], 2008).

*Инфицирование* ВГЧ-7 детей наблюдается в более старшем возрасте (Ablashi D. V. [et al.], 1994). Вирус выделяли из слюны 87 % взрослых здоровых людей (персонал лаборатории) и 70 % детей старше 1 года, посещающих детское отделение больницы, тогда как у детей до 1 года вирус не выделялся (Jasufumi Z., 1993). В крови доноров ДНК ВГЧ-7 выявлена у 97,3 % обследованных лиц. Носительство генома ВГЧ-7 продолжалось до 53 нед. (Kondo K., 1990). Механизмы и пути передачи, очевидно, соответствуют инфекции, обусловленной ВГЧ-6.

*Распространенность* ВГЧ-8 в популяции людей связана с его субтипами. Вариабельность и полиморфизм ВГЧ-8 зависят от основных молекулярных субтипов (А, В, С, D, Е) гена К1, локализованного на левом конце генома вируса, ассоциированных с географическим происхождением больных. В Африке доминирует субтип В ВГЧ-8, причем недавно выявлено, что А5, и В К1 субтипы, а также М и Р К14.1/К15 генотипы достаточно широко распространены в Западной и Центральной Африке. Группы А и С характерны для Европы и Америки.

Впервые в РФ в 1996 г. подтвердили тесную связь разных форм саркомы Капоши с ВГЧ-8 (от 80,6 % при идиопатической СК до 100 % при супрессивной СК по результатам ПЦР). Все диагностируемые в России формы СК характеризуются выраженной ассоциацией с ВГЧ-8 (Гурцевич В. [и др.], 2002), а инфицированность жителей Москвы данным вирусом составляет 2,4 % (Кадырова Е. Л., 1999). Исследованные ВГЧ-8 изоляты принадлежат к двум К1 субтипам (А и С) с различными молекулярными вариантами внутри них и к двум основным молекулярным субгруппам К14.1/К15 ВГЧ-8 (М и Р) (Кадырова Е. Л. [и др.], 2002). Субтип D встречается редко, он наиболее распространен среди населения островов Тихого океана. Последние данные указывают на существование новых дивергентных К1 вариантов субтипов Е и D в изолированных американских и азиатских популяциях. Генетическая вариабельность ВГЧ-8 может быть использована для молекулярного скрининг-исследования населения, инфицированного различными вирусными субтипами, что позволит установить пути его миграции (Лакост В., Жессан А., 2002).

Современные методы лабораторной диагностики (варианты ПЦР, гибридизация *in situ*, серологические методы) определяют наличие специфических последовательностей ВГЧ-8 в эндотелиальных и веретенообразных клетках опухолевой ткани и циркулирующих эндотелиальных клетках больных СК, в макрофагах, дендритных клетках, железистом эпителии простаты, эякуляте, реже — в цервикагинальном секрете (Молочков А. В. [и др.], 2001; Moore P. S. [et al.], 1995; Raindow L. [et al.], 1997). Основным считают половой путь передачи ВГЧ-8 в странах с низким уровнем инфицирования населения. В странах с высоким уровнем инфицирования возможен неполовой путь передачи вируса — со слюной (Сао S.-J. [et al.], 1996). ВГЧ-8 кодирует целый набор белков, гомологичных клеточным белкам, участвующим в цикле клеточной прогрессии и передаче сигналов, в связи с чем ВГЧ-8 ассоциируется как кандидат в онкогенные вирусы человека (Молочков А. В. [и др.], 2002).

Таким образом, инфицированность населения различными ГВ довольно высока и достигает максимума уже в детском возрасте. Герпес протекает тяжело у больных на фоне иммунодефицитных состояний. Вариабельность вирусов на разных континентах типоспецифична, отмечена эндемичность распространения определенных вирусов среди коренных слоев населения. Большинство ГВ ассоциированы с онкозаболеваниями. Отмечены тяжесть заболевания при микст-инфекциях и высокая смертность при ГИ. Все вышеизложенное позволяет считать ГВИ важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения.

## Литература

Архипов Г. С., Могилевец Т. Л. Урогенитальный хламидиоз. Современное состояние вопроса // Мед. акад. журнал. — СПб., 2001. — № 1. — Т. 1. — С. 74—87.

Баринский И. Ф., Шубладзе А. К., Каспаров А. А. [и др.] Герпес. — М. : Медицина, 1986. — 206 с.

Гаранжа Т. А., Ярославцева Н. Г., Туполева Т. А. [и др.]. Учет вирусных инфекций в дифференциальной диагностике заболеваний крови // Русский журнал «СПИД, рак и общественное здоровье». — 2005. — Т. 9, № 2. — С. 54.

Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем : методические материалы / под ред. проф. К. К. Борисенко. — М., 1997. — 72 с.

Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Чайка Н. А. [и др.]. Эпидемиологические аспекты инфекции, связанной с вирусом герпеса человека 6-го типа // Вестник РАМН. — 1994. — С. 15—18.

Исаков В. А., Разнатовский И. М., Чайцев В. Г., Ястребов В. В. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция ; серия «Библиотека врача-дерматовенеролога» / под ред. Е. В. Соколовского. — Вып. 4. — СПб. : Сатис, 2000. — 185 с.

Кадырова Е. Л. Герпесвирус 8-го типа: анализ литературных данных и результаты собственных исследований // Русский журнал «Вич/СПИД и родственные проблемы». — 1999. — Т. 3, № 1. — С. 101—102.

Кохреидзе Н. А. Оптимизация методов диагностики и терапии женщин с рецидивирующей генитальной герпетической инфекцией // автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб. — 23 с.

Крапивница. Вирусные дерматозы / под ред. Е. В. Соколовского. — СПб. : Сатис, 2000. — 148 с.

Перадзе Х. Д. Эпидемиологические аспекты Эпштейна — Барр вирусной инфекции // Тез. Всерос. науч. конф. «Клинические перспективы в инфектологии». — СПб., 2001. — С. 154.

Сафронова М. М. Значение герпесвирусной инфекции в патологии нижнего отдела гениталий // автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2003. — 40 с.

Сельков С. А., Кохреидзе Н. А., Селютин А. В. Возможная роль атипичных и латентных форм герпетической инфекции в гинекологической патологии // Проблемы санитарно-эпидемиологического благополучия населения Северо-Западного и других районов Российской Федерации : сб. тез. докл. науч. конф. СПб СГМА / под ред. проф. А. В. Шаброва. — СПб., 1997. — С. 104—105.

Семенов А. В., Вашукова С. С. Лабораторная диагностика внутриутробных инфекций : методические рекомендации. — СПб., 2008. — 105 с.

# ПАТОГЕНЕЗ И ИММУНОЛОГИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

### 3.1. Механизмы репродукции вирусов герпеса

Изучение патогенеза вирусных инфекций, в том числе и герпеса, показало, что формы взаимодействия вируса с организмом хозяина могут быть различны в зависимости от продолжительности пребывания возбудителя в последнем. В ходе вирусного цикла вирус проходит литическую и латентную фазы. При непродолжительном присутствии вируса в организме инфекционный процесс может протекать либо в острой (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных симптомов), либо в атипичной (бессимптомной) форме. Длительная персистенция вируса в организме проявляется тремя основными формами инфекции:

- *латентной* (бессимптомная персистенция возбудителя, при которой нарушается полный цикл репродукции вируса и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур); считают, что может происходить репродукция зрелого вируса с выделением его во внешнюю среду (Зуев В. А., 1988);

- *хронической* (персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени);

- *медленной* вирусной, которая характеризуется длительным (месяцы и годы) инкубационным периодом с последующим медленным прогрессивным течением и развитием тяжелых клинических симптомов и заканчивается смертью больного.

При этом необходимо иметь в виду, что формы с кратковременным и длительным (персистенция) пребыванием вируса в организме нередко связаны между собой — одна форма инфекции переходит в другую (Зуев В. А., 1979, 1988). Доказано развитие медленных вирусных инфекций, обусловленных ВПГ (подострый герпетический энцефалит), ВЭБ (хронический инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта), ЦМВ (цитомегаловирусное поражение мозга), ВГЧ-8 (саркома Капоши) (Белозеров Е. С. [и др.], 2002, 2005).

**Вирус простого герпеса (ВПГ).** Репродукция ГВ в чувствительных клетках — многоэтапный процесс, протекающий с участием различных вирионных, клеточных, вирусиндуцированных и вирус-модифицированных белков. На поверхности вириона представлены

11 белков, 10 из которых гликозилированы (gB—gM). Гликопротеины gB, gD и gE взаимодействуют с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней. После слияния вирусной и клеточной мембран происходит высвобождение белков тегмента в цитоплазму. При этом белок вируса ВПГ подавляет трансляцию клеточных белков, тогда как  $\alpha$ -TIF проникает в ядро и инициирует транскрипцию ранних ( $\alpha$ ) генов ВПГ. Капсиды транспортируются к ядерным порам, где вирусная ДНК (вДНК) высвобождается из капсидов, проникает в ядро и замыкается в кольцо.

Белки — продукты трансляции  $\alpha$ -генов ВПГ — проникают обратно в ядро и индуцируют синтез белков b-генов (вируспецифическая ДНК-полимераза и тимидинкиназа, необходимые для синтеза ДНК ВПГ). На этой стадии хроматин деградирует и распределяется вдоль внутренней поверхности ядерной мембраны. Ядрышки распадаются:  $\gamma$ -цикл репликации приводит к синтезу структурных белков вирионов (играют важную роль в иммунопатогенезе ГИ) и образованию пустых капсидов, в которые упаковывается вДНК. Такие капсиды покрываются рецепторным белком. Вирусные гликопротеины и белки тегмента накапливаются в клетке и образуют впячивания на клеточных мембранах. Капсиды, содержащие ДНК и дополнительные белки, прикрепляются к впячиваниям и покрываются оболочкой. Сформировавшиеся вирионы аккумулируются в эндоплазматические ретикулулы и транспортируются во внеклеточное пространство (Mettenleiter T. C., 2002; Roizman B., 1993).

Основными этапами развития ГИ являются: первичная инфекция кожи и слизистых, «колонизация» и острая инфекция ганглиев с последующим установлением латентности, когда только вирусная ДНК, находящаяся в ядрах нейронов, свидетельствует о наличии инфекции. По окончании острой фазы инфекции свободный вирус простого герпеса (ВПГ) более не обнаруживается в чувствительном ганглии. Механизмы, определяющие переход из острой фазы инфекции, когда вирус не удается обнаружить в гомогенатах ганглия, пока не выяснены. Этот переход происходит параллельно с развитием иммунной реакции хозяина, что уменьшает размножение вируса в коже, снимает сигнал, и клетки ганглия становятся непермиссивными — устанавливается латентная инфекция.

Обнаружение вируса герпеса в ганглиях людей, перенесших в прошлом инфекцию ВПГ, говорит о реактивации инфекции, которая может протекать как бессимптомно, так и с развитием поражения слизистых и кожи.

У людей *бессимптомное течение*, так же как и клинически выраженный рецидив, наблюдается после микронейрохирургического вмешательства на тройничном нерве. Реактивация ВПГ часто встре-



чается у лиц, получающих иммунодепрессанты (такие, как циклофосфамид), например, после трансплантации органов или при УФ-облучении. Активизирующий эффект перечисленных и ряда других факторов неразрывно связан с нарушением содержания в клетке циклоаденозинмонофосфата (цАМФ), играющего большую роль в реализации разнообразных внутриклеточных процессов. В инфицированной ВПГ клетке резко снижается количество цАМФ. Нарушение равновесия в инфицированной клетке под влиянием провоцирующих факторов приводит к усилению репликации вируса, что клинически проявляется обострением. Затем между вирусом и клеткой устанавливается новое равновесие, и образование активного ВПГ прекращается до тех пор, пока какой-либо новый провоцирующий фактор не нарушает этого баланса (Ярославский В. К. [и др.], 1996).

По мнению некоторых авторов, от 30 до 50 % пациентов кожно-венерологических диспансеров являются скрытыми носителями вирусов герпеса. Обследование гистохимическим методом репродуктивных секретов 57 мужчин молодого возраста с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов выявило у 39 из них (68,4 %) специфический маркер ВПГ, у 41 (71,9 %) — маркеры ЦМВИ. Сочетание вирусов имелось у 15 (26,3 %) больных (Бажин Ю. А., 2002). Важно отметить, что бессимптомное (субклиническое) течение ГВИ представляет угрозу инфицирования полового партнера, в процессе репликации ВПГ может инфицировать половые клетки, нарушать сперматогенез, что в конечном счете проявляется нарушением генетического аппарата. Не исключено также встраивание вирусной ДНК в генетический аппарат гамет (Брагина Е. Е. [и др.], 2000, 2001). В 1999—2001 гг. при обследовании 100 мужчин с ИППП субклинические формы ГГ были выявлены у 12 % в 1999 г., у 18 % в 2000 г. и у 27 % в 2001 г. (Ермоленко Д. К. [и др.], 2002).

Известны две альтернативные теории (гипотезы), предложенные для объяснения механизмов персистенции ВПГ, которые допускают развитие рецидивов на основе статического либо динамического состояния вируса (Roizman В., 1965). Согласно статической гипотезе, вирус герпеса находится в клетках паравертебрального сенсорного ганглия в интегрированном или свободном непродуктивном состоянии. Под влиянием «пускового фактора» вирус активируется и перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки, где реплицируется. Предполагается, что этому во многом способствуют восприимчивость клеток и ослабление иммунологического контроля.

Динамическая гипотеза предусматривает постоянную репликацию и выделение вируса герпеса из ганглия. Достигая по нерву кожи, ВПГ вызывают микрофокусы инфекции, сдерживаемые механизмами защиты, что предупреждает рецидивы или ослабляет их проявления. На развитие рецидивов оказывает влияние состояние местного иммунитета, угнетение которого способствует репликации достигшего кожи вируса.

Поскольку активность вирусного цикла находится под контролем клеток врожденного и приобретенного иммунитета, рассмотрим фазы развития клеточного иммунного ответа (общие положения также верны и для других ГВ).

В ходе развития иммунного ответа Т-клетки проходят следующие фазы:

- 1) экспансии;
- 2) контракции;
- 3) поддержания иммунологической памяти;
- 4) вторичного ответа.

Известно, что после первичного контакта с антигеном Т-клетки пролиферируют более 10 раз (фаза экспансии), что приводит к увеличению их количества и появлению у них эффекторных свойств. После этого Т-клетки, как правило, подвергаются апоптозу, что вызывает резкое сокращение их численности (на 90–95 %) во всех тканях организма (фаза контракции). Завершение фазы контракции сменяется формированием устойчивого пула долгоживущих Т-клеток памяти, которые присутствуют в лимфоидных и нелимфоидных тканях, способных в случае обнаружения причинного антигена быстро отвечать на него. Наконец, во время повторного контакта (фаза вторичного ответа) с исходным антигеном Т-клетки памяти снова подвергаются быстрой пролиферации.

Другим важным клеточным компонентом протекции при ВПГ-инфекции являются НК-клетки. До недавнего времени для НК-клеток, которые по своей литической активности напоминают CD8 Т-клетки, были описаны лишь фазы экспансии и контракции, поскольку считалось, что зрелые НК-клетки представляют конечную стадию дифференцировки и не способны к самоподдержанию (период полужизни ~2 нед.). Однако на основании последних экспериментальных работ, проведенных на модели ЦМВ инфекции у мыши, установлено, что НК-клетки также обладают способностью к формированию долгоживущих НК-клеток (по типу *“НК-клетки памяти”*) и проявляют признаки иммунологической памяти при вторичном ответе на ЦМВ-инфекцию (Sun [et al.], 2009). В подтверждение важности данных о защитной роли НК-клеток памяти может также служить недавнее ретроспективное исследование пациентов

с эпидемическим нефритом, вызванным вирусом *Puumala* семейства хантавирусов, у которых было обнаружено повышенное содержание НК-клеток более чем через 2 мес. после инфицирования при полном отсутствии виремии (Björkstöm [et al.], 2011). Кроме того, на мышах также показано, что такие НК-клетки памяти позже локализуются преимущественно в печени за счет экспрессии на них CXCR6-рецептора для хемокина CXCL16, синтезируемого синусоидальным эндотелием печени. При вторичном введении исходного специфического антигена (вирусы, гаптены) НК-клетки памяти могут выходить из печени в кровоток и достигать мест присутствия антигена на периферии (Paust [et al.], 2010). Примечательно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов длительный контроль за репликацией вируса ассоциирован также с полиморфизмом в рецепторе CXCR6 (rs2234358), а НК-клетки способны лизировать ВИЧ-инфицированные клетки-мишени *in vitro* (Limou [et al.], 2010). Возможно, что между фенотипом НК-клеток и их способностью к длительному поддержанию в отсутствие причинного антигена может существовать прямая связь. Однако в настоящее время таких данных нет.

Следовательно, для успешного формирования длительного протективного иммунитета в конкретных случаях может потребоваться разработка новых типов вакцин, способных, помимо индукции Т- и В-клеток памяти, приводить к индукции и НК-клетки памяти (например, включение в вакцины рекомбинантных IL-15 для поддержания гомеостатической пролиферации НК-клеток и IL-12 для запуска их вирус-индуцированной пролиферации и выживания) (Sun [et al.], 2011).

Большое количество экспериментальных исследований на животных помогает изучить различные стороны проявления ГИ. Первичное инфицирование ВПГ вызывает латентную инфекцию спинальных и церебральных ганглиев, куда вирус попадает из входных ворот инфекции эндоневрально, периневрально, интрааксонально или по шванновским клеткам. Помимо нейрогенного пути распространения ГИ большое значение имеет гематогенный путь ее распространения в результате выраженного эритропизма ВПГ, вследствие которого происходит заражение новых клеток. Кроме того, ВПГ, по-видимому, может инфицировать лейкоциты и тромбоциты, причем в первых наблюдаются грубые повреждения хромосом и большие скопления антигена ВПГ.

Становление латентной инфекции связано со структурными изменениями в вирусном геноме. Это принципиально важное положение было установлено методами рестрикционного анализа и блоттинг-гибридизации и мечеными <sup>32</sup>P ВДНК при сравнении вирионной ДНК эталонного ВПГ-1.

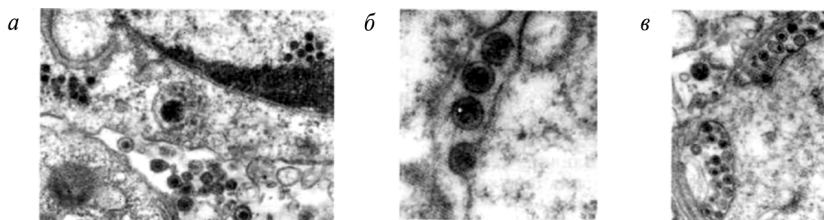


Рис 2. Морфогенез репродукции ВПГ-1 в клетках Vero (цит. по: Зарубаев В. В. [и др.], 2003). Увеличение: а, б —  $\times 60\,000$ ; в —  $\times 45\,000$ :

а — ДНК-содержащие капсиды в ядре и цитоплазме клетки, сформированные вирионы в межклеточном пространстве; б — вирионы, почкующиеся от внутренней ядерной мембраны клеток и накапливающиеся в межмембранном пространстве; в — оболочечные частицы ВПГ-1 в вакуолях клеток в процессе транспорта к наружной клеточной мембране

Известно, что цикл репликации ВПГ имеет отчетливо выраженные стадии морфологических изменений в инфицированной клетке (Roizman B., 1993; Mettenleiter T. C., 2002). На рис. 2 представлен морфогенез репродукции ВПГ-1 в клетках Vero (Зарубаев В. В. [и др.], 2003).

Немаловажную роль в патогенезе ГИ играет выведение ВПГ со слюной, мочой, калом. Явление вирусурии открыто еще в 1937 г. Л. А. Зильбером. Выделение специфических маркеров ВПГ в эякуляте мужчин репродуктивного возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов, составляет от 68 до 80 %, ЦМВ — 72 %, смешанных маркеров — 26 % (Бажин Ю. А., 2000; Веселков А. В. [и др.], 2002).

### 3.2. Цитомегаловирусная инфекция

Патогенез ЦМВИ не вполне выяснен. Источником инфекции является человек, который может инфицироваться ЦМВ в различные сроки жизни. Показано, что ЦМВ поражает клетки разных органов и систем, длительно персистирует в организме и периодически выделяется во внешнюю среду. Механизм развития ЦМВИ зависит от многих факторов, в частности, имеют значение пути заражения, индивидуальные (генетические) особенности макроорганизма, состояние иммунной системы в момент инфицирования. Инфекционный процесс при цитомегалии реализуется либо в виде бессимптомной латентной инфекции, либо в виде клинически манифестных (локализованной или генерализованной) форм.

Входными воротами для ЦМВ в ante- и интранатальном периодах могут быть повреждения плаценты, плодных оболочек и внеш-

них покровов плода, дыхательных путей и пищеварительного тракта. Последние два пути проникновения вируса наблюдаются и в постнатальном периоде. Отмечено, что у беременных с латентной инфекцией плод поражается далеко не всегда. Для этого необходимо обострение заболевания у матери с развитием вирусемии и последующим инфицированием плода. Вероятность поражения ребенка будет значительно выше при первичном инфицировании матери во время беременности. Во время фазы вирусемии при отсутствии антител у матери (а следовательно, и у плода) передача вируса плоду осуществляется значительно легче, чем в иммунном организме ранее инфицированной женщины (до наступления беременности).

Если входными воротами ЦМВИ у детей и взрослых являются верхние отделы респираторного тракта, допускается возможность алиментарного инфицирования. Можно считать, что в этих случаях вирус внедряется в слизистые оболочки пищеварительного тракта. Каких-либо локальных изменений на месте входных ворот инфекции не отмечено. Вирус имеет выраженный тропизм к тканям слюнных желез, при локализованной форме он обнаруживается лишь в тканях слюнных желез.

Проникший в кровь ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах и в клетках моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) или персистирует в лимфоидных органах. Установлено, что проникший в клетки ММС вирус может вызвать в них абортивную инфекцию, сопровождающуюся экспрессией вирусных антигенов раннего типа и последующей блокадой поздних стадий репликации возбудителя. При экспериментах *in vitro* на фоне абортивной инфекции обнаружена депрессия фагоцитарной, окислительной и бактерицидной активности макрофагов, а также утрата Fc-рецепторов. Правда, имеются единичные сообщения о том, что проникновение ЦМВ в макрофаги не нарушает перечисленные функции, а иногда даже усиливает их.

В ответ на внедрение ЦМВ происходит иммунная перестройка макроорганизма. Переход латентной ЦМВИ в клинически выраженные формы обычно провоцируется какими-либо патогенетическими («ослабляющими») факторами, например применением кортикостероидов, интеркуррентными заболеваниями, назначением цитостатиков и других иммунодепрессантов. При развитии врожденной или приобретенной иммунодепрессии, включающей резкое угнетение функций естественных киллеров (ЕК), вирусы выходят из клеток и разносятся током крови в различные органы. Вирионы ЦМВ адсорбируются на клеточных мембранах новых клеток-мишеней, проникают в цитоплазму путем пиноцитоза или виропексиса и индуцируют цитомегалический метаморфоз клеток.

Особенно высокой чувствительностью к ЦМВ, как отмечалось, обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез, преимущественно околоушных. ЦМВ, связанный с лейкоцитами крови (лимфоцитами, моноцитами), не только хорошо защищен от воздействия циркулирующих противцитомегаловирусных антител, но и способен к дальнейшей репродукции. Предварительная интерстициальная инфильтрация инициирует пролиферативную активность эпителия, в процессе которой, по-видимому, и совершается цитомегалический метаморфоз клеток.

В связи с этим следует упомянуть гипотезу, высказанную А. П. Самохиным (1987), в соответствии с которой инфицирование эпителия слюнных трубочек происходит в процессе трансэпителиальной миграции лимфоцитов и гистиоцитов. Возможно, цитомегалическое превращение пролиферирующих клеток эпителия осуществляется в условиях ассимиляции ими инфицированных продуктов лимфоцитарного распада или аутолиза, образующегося вокруг внедрившихся в эпителий сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Р. П. Пьянов (1968) обнаружил в головном мозге гигантские цитомегалические клетки (ЦМК) с ядрами фагоцитированных клеток, что может быть подтверждением высказанной гипотезы.

В последние годы появились убедительные доказательства того, что при хронических вирусных инфекциях может формироваться пожизненная иммуносупрессия. Это в первую очередь относится к больным СПИДом, которые в большинстве случаев погибают от вторичных инфекций, развивающихся на фоне ВИЧ-индуцированного иммунологического дефекта. По-видимому, список вирусов, определяющих длительную иммуносупрессию, будет увеличиваться, и прежде всего за счет возбудителей, которые обладают способностью длительно персистировать в клетках иммунной системы. В полной мере это утверждение относится к вирусам простого герпеса и цитомегалии. Иммунопатологические реакции при ЦМВИ весьма разнообразны и во многом определяют течение и исход инфекции.

### **3.3. Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса**

При опоясывающем герпесе (ОГ) инфицирование происходит воздушно-капельным путем. При этом вирус прикрепляется к рецепторам плазматической мембраны клетки хозяина. В результате слияния с мембраной клетки вируса ОГ его оболочка и встроенные в нее белки становятся частью клеточной мембраны, а капсид, содержащий генетический материал, освобождается и проникает в ци-

топлазму, а затем перемещается в ядро. Экспериментально установлено, что скорость пенетрации вирионов составляет около 3000 вирусных частиц/клетка.

Вирусная ДНК транскрибируется в ядре, а трансляция информационных РНК, образующихся из транскриптов, происходит в цитоплазме. Репликация в ДНК осуществляется в ядре, после чего она соединяется с незрелыми нуклеокапсидами. Способность вируса инфицировать клетки развивается по мере приобретения капсидами оболочки в результате почкования через внутренние ламеллы ядерной мембраны. Выход вирусных частиц осуществляется путем их транспорта к поверхности клетки через модифицированный эндоплазматический ретикулум.

Размножение вируса ОГ (ВОГ) может происходить в полиморфно-ядерных лейкоцитах и моноцитах. Связь с лейкоцитами обеспечивает вирусу защиту от факторов гуморального иммунитета и создает реальные предпосылки для последующей диссеминации (Баринский И. Ф. [и др.], 1986). Также ВОГ обнаруживается в эритроцитах, где он образует включения.

Макрофаги периферической крови, печени, селезенки, синусов костного мозга, лимфоузлов, плевральной и перитонеальной полостей, соединительной ткани, респираторного тракта способны, по мнению ряда авторов, поглощать как свободные вирусные частицы, так и частицы, связанные с клетками крови, однако полностью элиминировать вирус ОГ они способны не всегда, в связи с чем создаются условия для персистенции ВОГ (Коломиец А. Г. [и др.], 1992). Показано, что более половины случаев заболевания ОГ приходится на пациентов старше 50 лет. Известно, что реакции гуморального иммунитета не обеспечивают протекции при рецидивах ОГ и лишь частично защищают от экзогенного вируса. Риск реактивации ВОГ резко возрастает у лиц с заболеваниями или состояниями, сопровождающимися развитием иммунодефицитов различного генеза.

В клинике ОГ серьезное значение имеет синдром постзостерной невралгии (ПЗН), патогенез которого до сих пор остается нераскрытым. Многие авторы указывают на постинфекционный иммуноопосредованный механизм развития ПЗН, когда ВОГ уже не обнаруживается и его прямое деструктивное воздействие на нейроны отсутствует, а патологические изменения обусловлены иммунным ответом организма. Вируснейтрализующие антитела к белкам оболочки ВОГ в части случаев перекрестно реагируют с основным белком миелиновых оболочек, что лежит в основе постинфекционной демиелинизации (Уманский К. Г. [и др.], 1992). Показано, что ПЗН не чувствительна к антивирусной терапии, но хорошо купируется при исполь-



зовании противогерпетических иммуноглобулинов направленного действия. Это отрицает участие вируса в генезе ПЗН и подтверждает роль иммуноопосредованных механизмов. Особенно прогностически неблагоприятным является угнетение клеточно-опосредованных иммунологических реакций, так как риск активизации ВОГ существенно возрастает. Показано, что чем дольше происходит нормализация Т-клеточного звена иммунитета, тем длительнее острая зостерная боль (Urs F. Greber, 2005; Higa K. [et al.], 1992).

### 3.4. Новые сведения об иммунопатогенезе герпесвирусных инфекций

**Литическая фаза инфекции.** Несмотря на то что возбудители, принадлежащие к разным видам, имеют различное строение генома (вирусы, бактерии, простейшие), их первичное распознавание иммунной системой как носителей чужеродной биологической информации происходит благодаря наличию у них эволюционно консервативных структур, **патоген-ассоциированных молекулярных образов** (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs). Рецепторы, которые представлены как в клетках иммунной системы, так и в неиммунных клетках организма, объединены в семейство **образраспознающих рецепторов** (*pattern recognition receptors*, PRRs). Более подробно представления о системе рецепторов PRR и PAMPs возбудителей представлены в руководстве по иммунобиологии (Janeway's Immunobiology, 2007) а также в работе (Medzhitov R., 2009). Семейство PRR представлено различными белками, которые экспрессируются как на плазмалемме клеток, так и внутриклеточно (эндосомы, цитоплазма). После распознавания PAMPs рецепторы PRR запускают различные молекулярные каскады, которые приводят к активации различных звеньев системы врожденного иммунитета (продукция IFN типа I [IFN $\alpha$  и IFN $\beta$ ], продукция цитокинов, активация НК-клеток) (табл. 8) (Paludan S. R. [et al.], 2011).

Одним из ключевых событий в индукции клеточного противовирусного иммунного ответа является распознавание антигена CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетками (см. стадии иммунного ответа). Поскольку такое распознавание происходит в ходе презентации антигена антиген-презентирующими клетками (АПК), возникает вопрос об их происхождении и анатомической локализации самого процесса. В зависимости от пути инфицирования распространение вируса может осуществляться несколькими путями. Однако они могут быть неодинаково эффективны по способности индуцировать иммунный ответ. Рассмотрим их на примере ВПГ-инфекции.



**Участие образраспознающих рецепторов (PRR) системы клеток  
врожденного иммунитета при распознавании патоген-ассоциированных  
молекулярных образов (PAMP) герпесвирусов**

Вирус	Предполагаемый PAMP	PRR			
		Название	Экспрессия	Локализация	Эффект
ВПГ-1, ВПГ-2 ВВЗ	Компонент ви- риона	TLR2	Преимущественно миелоидные клетки	Плазмалемма	Цитокины. IFN типа I
ЦМВЧ	Компонент ви- риона				
ВЭБ	gB- и/или gH-белки				
ВПГ-1 ЦМВМ ВЭБ	Компонент ви- риона, dUTPаза дц-РНК дц-РНК EBERs	TLR3	Эпителиальные клетки; CD8 $\alpha^+$ ДК. IFN типа I индуцирует в большинстве клеток пДК	Эндосомы	IFN типа I. Цитокины
ЦМВМ	оц-РНК	TLR7			IFN типа I. Цитокины IFN типа I. Цитокины
ВПГ-1, ВПГ-2 ЦМВМ, ЦМВЧ ВЭБ	Геномная ДНК	TLR9	В-клетки, пДК. У мыши также обнаружен в неиммунных клетках		
ВПГ-1	Геномная ДНК				
ВПГ-1	Интермедиат репликации	MDA5	IFN типа I индуцирует в большинстве иммунных и неиммунных типах клеток	Цитоплазма	IFN типа I. Цитокины IFN типа I. Цитокины. Каспаза 1 IFN типа I
ВПГ-1 ВЭБ	Геномная ДНК EBER ДНК	Pol III и RIG-I			
ВПГ-1 ЦМВЧ ВПГ-1	Геномная ДНК Геномная ДНК Геномная ДНК	DAI IFI16			
ВПГ	Геномная ДНК	DHX9 и DHX36			IFN типа I. Цитокины IFN типа I. Цитокины
ЦМВМ	Геномная ДНК	AIM2			Каспаза 1

Обозначения: ВВЗ — вирус варицелла-зостер; TLR (*Toll-like receptor*) — толл-подобный рецептор; MDA5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*) — ген 5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы; Pol III — РНК полимеразы III; RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1*) — ген I, индуцируемый ретиноевой кислотой; DAI (*DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors*) — ДНК-зависимый активатор факторов транскрипции семейства ИФН-регуляторных факторов; IFI16 (*IFN $\gamma$ -inducible protein 16*) — IFN $\gamma$ -индуцибельный белок 16; DHX9, DHX36 (*DEAH box protein 9 and 36*) — белок 9 и белок 36, содержащие DEAH-боксы; AIM2 (*absent in melanoma 2*) — белок 2, отсутствующий в клетках меланомы; пДК — плазматическая дендритная клетка; ЦМВЧ, ЦМВМ — ЦМВ человека или ЦМВ мыши; gB, gH — оболочечные гликопротеины В, H; dUTPаза (*Deoxyuridine triphosphatase*) — дезоксиуридин-трифосфатаза; оцРНК, дцРНК — одно-, двуцепочечная РНК; EBER (*EBV-encoded small RNA*) — малая РНК, кодируемая ВЭБ, ассоциированная с латентностью (неполиадиенированная, некодирующая РНК, которая формирует структуры «шпилька—петля»). В графе «Эффект» приводятся данные об активации ведущего звена системы врожденного иммунитета. В случае активации инфламماسомы происходит образование активной формы каспазы 1, которая производит последующую каталитическую активацию IL-1 $\beta$  и IL-18.

1. *Перенос вируса с током лимфы в дренирующий ЛУ: инъекционный путь инфицирования ВПГ-1* (при вакцинации) (Lee N. K. [et al.], 2009). Этот вирус может обнаруживаться в дренирующем ЛУ через 30 мин, тогда как после **эпикутанного** нанесения он обнаруживается через 2—8 ч. В дальнейшем происходит презентация антигена и активация специфических CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток (Muel-ler S. N. [et al.], 2002; Stock A. T. [et al.], 2004; Lee N. K. [et al.], 2009).

2. *Перенос вируса тканевыми ДК в дренирующий ЛУ для презентации антигена Т-клеткам. Инъекционный путь:* благодаря крайне быстрой кинетике оттока лимфы мигрирующие ДК остаются незадействованными. Напротив, при **эпикутанном** нанесении ДК кожи обладают разной эффективностью к миграции в дренирующий ЛУ. В частности, именно ДК глубоких слоев кожи, расположенных в толще дермы, но не клетки Лангерганса внешнего эпидермального слоя, способны транспортировать антиген в ЛУ (Allan R. S. [et al.], 2006). Однако дермальные ДК сами не способны активировать CD8<sup>+</sup> Т-клетки, что указывает на наличие другого типа АПК. В ходе **мукозного/слизистого** пути инфицирования (нанесение на слизистую влагалища) мигрирующие тканевые ДК играют ведущую роль в активации Т-клеток ЛУ (Lee N. K. [et al.], 2009). Отличия в роли типа ДК для активации Т-клеток в ЛУ при развитии эпикутанной и мукозной ВПГ-инфекции могут быть обусловлены существенно большим количеством чувствительных клеток в эпителии по сравнению с кожными покровами.

3. *Резидентные ДК лимфоузлов производят кросс-презентацию вирусного антигена.* Наконец, было установлено что при **эпикутанном** нанесении конечную активацию CD8<sup>+</sup> Т-клеток в ЛУ осуществляют резидентные ДК лимфоузлов, что достигается при так называемом «переносе антигена». Данное явление возможно при двух обстоятельствах: поскольку мигрирующие ДК, инфицированные вирусом, могут погибать, то в ЛУ они фагоцитируются резидентными ДК, после чего вирусные антигены подвергаются кросс-презентации. С другой стороны, дермальные ДК также могут процессировать антиген, после чего комплекс МНС-I/пептид может также обнаруживаться на поверхности особых секреторных везикул, экзосом, которые активно выделяются ДК. В свою очередь, экзосомы могут захватываться местными ДК для последующей презентации предсуществующих процессированных комплексов МНС-I/пептид (Allan R. S. [et al.], 2006). Несмотря на это, важно иметь в виду, что в случае ВПГ-1 инфекции полноценная стимуляция CD8<sup>+</sup> Т-клеток возможна, если ей предшествовала активация дендритными клетками Th1 CD4<sup>+</sup> Т-клеток. В случае **мукозного/слизистого** пути стимуляция

со стороны резидентных ДК оказывает существенно меньшее значение (Lee N. K. [et al.], 2009).

После того как в ходе острой фазы (фаза экспансии) инфекции вирусный антиген достигнет дренирующего ЛУ и пройдет стадии процессинга и презентации в ДК, он способен вызывать активацию антиген-специфических  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-клеток. На основании различных моделей инфекционных заболеваний у мыши было показано, что данный процесс проходит ряд стадий. Рассмотрим их на примере мышей, инфицированных вирусом коровьей оспы (родственен вирус кори):

- 1) инфицирование ткани (кожа);
- 2) миграция тканевых ДК с захваченным антигеном в дренирующий ЛУ;
- 3) презентация антигена Т-клетками;
- 4) пролиферация Т-клеток *in situ*;
- 5) усиление экспрессии на Т-клетках хоминг-рецепторов для миграции в инфицированную ткань (кожа);
- 6) миграция Т-клеток:
  - а) в инфицированные ткани (кожа),
  - б) в антиген-негативные ткани (Liu L. [et al.], 2006).

Как видно из экспериментальных данных, в ответ на распознавание антигена Т-клетки проходят стадию клональной экспансии, что приводит к многократному увеличению количества Т-клеток эффекторов и Т-клеток памяти, которые и производят элиминацию инфицированных клеток-мишеней. Последние обладают способностью к длительному самоподдержанию в отсутствие антигена *in vivo*. После этого их пролиферативная активность подвергается ограничению, что, вероятно, обусловлено как физическими ограничениями (объем ЛУ), так и наличием доступных ДК, поскольку после активации Т-клетки, в особенности  $CD8^+$  Т-клетки, элиминируют ДК. Помимо экспансии, в ходе пролиферации запускается изменение фенотипа Т-клеток, что, в частности, видно по индукции на них хоминг-рецепторов для миграции в инфицированную ткань (специфичность хоминг-рецепторов модулируется ДК, дренирующими разные лимфоидные и паренхиматозные ткани, а также иными факторами). Благодаря этому, Т-клетки способны обеспечивать непосредственный тканеспецифический иммунный контроль против патогенов. Кроме того, появление их в незатронутых тканях представляет системную защиту для организма против возможной диссеминации возбудителя и/или повторного контакта с ним.

Одним из важных следствий развития протективного клеточного иммунитета является формирование долгоживущих  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-клеток памяти. Наиболее наглядно данное правило отражено

в применении вакцин (например, эпикутанное введение аттенуированного вируса коровьей оспы, вакцинации методом скарификации кожи успешно защищает человека от оспы, которая обычно развивается после интраназального или орофарингеального пути проникновения). Вместе с тем, системное введение вакцин (через кожные покровы, внутримышечно и т. д.) не всегда может достигать максимального профилактического (обусловлен формированием пула Т- и В-клеток памяти) и терапевтического эффекта (обусловлен активацией преимущественно Т-клеток эффекторов), что может быть обусловлено особенностями иммунопатогенеза конкретного инфекционного процесса. Напротив, использование вакцин направленного действия, нацеленных на формирование местного тканевого иммунитета, также может иметь важное значение (Belyakov I. M. [et al.], 2006; Belyakov I. M. [et al.], 2007; Belyakov I. M., Ahlers D., 2009). Это обусловлено тем, что в ходе острой фазы иммунного процесса происходит активация Т-клеток-предшественников, склонных по-разному экспрессировать как хоминг-рецепторы для миграции в лимфоидные ткани (ЛУ, селезенка), так и в нелимфоидные органы. На этом основании выделяют по меньшей мере два вида Т-клеток памяти: Т-клетки «центральной памяти» (*T central memory, Tcm*), преимущественно мигрирующие в лимфоидные ткани, и Т-клетки «эффекторной памяти» (*T effector memory, Tem*), которые главным образом обнаруживаются в паренхиматозных тканях. Оба типа Т-клеток памяти имеют разный поверхностный фенотип, а также склонность к продукции защитных факторов.

В этой связи особого внимания заслуживает упоминание о новом типе резидентных Т-клеток памяти (*T resident memory, Trm*), представленных, как и Tem, в нелимфоидных тканях, однако лишенных способности к миграции. Первое упоминание о них было получено на мышиной модели ВПГ-инфекции кожи, когда показали, что после установления контроля за репликацией вируса во время острой фазы ВПГ-инфекции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Trm длительно обнаруживались как в эпидермисе, так и в сенсорных ганглиях на протяжении латентной фазы заболевания (Gebhardt T. [et al.], 2009). Важно отметить, что аналогичные долгоживущие CD8<sup>+</sup> Т-клетки у человека также обнаружены внутри сенсорных ганглиев (тройничный ганглий) в непосредственной близости к латентно инфицированным нейронам (Derfuss T. [et al.], 2009; Knickelbein J. E. [et al.], 2008). Более того, CD8<sup>+</sup> Trm не обладали способностью к миграции за пределы нелимфоидных тканей, не подвергались смешиванию с пулом рециркулирующих Т-клеток памяти, обладали медленной гомеостатической пролиферативной активностью. Пожалуй, самое уникальное открытие заключалось в том, что CD8<sup>+</sup> Trm обладали *высокой про-*

*тективной активностью.* Вероятно, ВПГ-специфичные CD8<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1 в эпидермисе и сенсорных ганглиях могут служить самой первой линией контроля за реактивированным вирусом. Аналогичные CD8<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1 также недавно были описаны в тонком кишечнике (Masopust D. [et al.], 2010) и головном мозге (Wakim L. M. [et al.], 2010). Одной из интересных особенностей фенотипа CD8<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1 в этих разных нелимфоидных тканях является экспрессия у них интегрина CD103, который более типичен для клеток, мигрирующих в кишечник, и в меньшей степени — в кожные покровы. Возможно, что CD8<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1 (и CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1) представляют ранее неидентифицированный тип Т-клеток памяти, который может иметь важное значение в поддержании иммунного гомеостаза в нелимфоидных тканях организма.

**Латентная фаза инфекции.** Латентное состояние вирусов герпеса характеризуется практически полным отсутствием репликации вирусных генов и синтеза белков, выделения вирионов, а также персистенцией и обратимостью (Speck S. H. [et al.], 2010). При этом вирусный геном обнаруживается в ядре и цитоплазме в виде эписом (неинтегрирован в геном клетки, ассоциирован с нуклеосомами), как показано для большинства ГВ человека, так и в интегрированном в хромосомы виде (ВЭБ, ВГЧ-6). Механизмы, приводящие к реактивации транскрипции вирусного генома, изучены недостаточно полно. Однако в отношении ряда вирусов семейства герпесов, имеющих особое эпидемиологическое значение, за последнее время были получены важные данные, позволяющие лучше понимать молекулярные особенности перехода вируса из состояния латентности в фазу реактивации. Неудивительно, что, находясь в состоянии латентности, вирус практически полностью «уходит» из-под иммунного надзора. Поэтому состояние латентности является ключевым событием в формировании персистентных герпесвирусных заболеваний.

Наибольший прогресс в изучении состояния латентности был достигнут при изучении ВПГ-1, ВЭБ и ВГЧ-8, что и будет рассмотрено далее.

**ВПГ-1.** Поддержание ВПГ-1 в латентном состоянии представляет собой сложный процесс, с задействованием различных регуляторных механизмов (Bloom D. C. [et al.], 2010). Во время спорадической спонтанной реактивации ВПГ-1 в латентно инфицированных нейронах сенсорных ганглиев (см. табл. 8) происходит выделение вируса в кровотоки, что приводит к повторному инфицированию эпителиальных тканей организма (фаза продуктивной, или литической, репликации; см. рис. 2). Это может сопровождаться появлением клинической картины заболевания в очаге первичного инфицирования (область гениталий, эпителий и кожа губ и ротовой полости, рогавица глаз), нередко имеющего более тяжелое течение. Кроме того, реак-

тивация вируса часто сопровождается асимптомным течением, когда вирус может выделяться и инфицировать других лиц. Латентное состояние ВПГ-1 в нейронах может поддерживаться пожизненно, характеризуется обнаружением в ядрах вирусной РНК LAT (*latency-associated transcript* — транскрипт, ассоциированный с латентностью) и полным отсутствием экспрессии генов литического цикла.

Как уже отмечалось, латентное состояние вируса является обратимым, а пусковым механизмом к реактивации ВПГ-1 могут быть УФО-облучение, лихорадка, стресс, сниженный иммунный статус организма, повреждение нервов, а также различные инфекции. Как и в случае первичной инфекции ВПГ-1, особое значение для купирования рецидива имеют  $CD8^+$  Т-клетки. На модели ВПГ-1 инфекции у мыши было показано, что  $CD8^+$  Т-клетки могут полностью подавлять реактивацию вируса, что частично опосредовано продукцией ими  $IFN-\gamma$  (некоторые нейроны рефрактерны к его действию). Кроме того, для иммунного контроля важен был также продукт литических гранул Т-клеток, гранзим В (Knickelbein J. E. [et al.], 2008). В частности, было показано, что при распознавании на нейронах вирусных антигенов в комплексе с МНС-I молекулами  $CD8^+$  Т-клетки секретируют в сторону нейронов литические гранулы с гранзимом В, что, однако, не сопровождалось гибелью нейронов. Установлено, что гранзим В расщепляет продукт очень раннего гена ВПГ-1 под названием **ICP4** (*infected cell protein 4* — белок 4 инфицированной клетки), который во время литической фазы инфекции обеспечивает транскрипцию ранних и поздних генов вируса.

Другие компоненты литических гранул, гранзим А и перфорины, также вносят свой вклад в поддержание ВПГ-1 в состоянии латентности в инфицированных нейронах. Поскольку во время реактивации ВПГ-1 в нейронах специфические  $CD8^+$  Т-клетки способны распознавать вирусные антигены в течение первых часов, то секреция ими гранзима В с последующей деградацией ICP4 приводит к подавлению транскрипции вирусных генов на самых ранних этапах его реактивации. Помимо ICP4, при реактивации ВПГ-1 из латентного состояния в ряде биоптатов также обнаруживается другой транскрипт очень ранних генов, ICP0 (Derfuss T. [et al.], 2009). Наконец, в недавней работе было показано, что устойчивость к апоптозу, вызванному гранзимом В, прямо ассоциирована с обнаружением в нейронах вирусной РНК под названием **LAT**, наиболее представленного транскрипта ВПГ-1, который обнаруживается на всем протяжении состояния латентности в их ядрах (Jiang X. [et al.], 2010). Также полагают, что LAT может участвовать в поддержании промоторов генов литического цикла в обратимом репрессированном состоянии (Bloom D. C. [et al.], 2010). Таким образом, экспрессия в нейронах

вирусного антиапоптозного фактора LAT во время реактивации латентного ВПГ-1, эволюционно возникшая для избегания иммунной атаки (подавление апоптоза, вызванного гранзимом В), позволяет защищать нейроны от лизиса. Одновременно с этим, гранзим В CD8 Т-клеток (и НК-клеток) производит деградацию вирусного белка ICP4, тем самым препятствуя транскрипции полного генома вируса, что приводит к поддержанию ВПГ-1 в состоянии латентности.

Важно отметить, что состояние латентности ВПГ-1 прямо ассоциировано с поддержанием нормального физиологического статуса в самих нейронах. В частности, оно обеспечивается за счет постоянной базальной передачи сигналов от NGF (*nerve growth factor* — фактор роста нервов), что определяет длительность поддержания ВПГ-1 в состоянии латентности (Camarena V. [et al.], 2010). Важно отметить, что NGF присоединяется к своему рецептору в области окончаний аксонов и затем подвергается ретроградному транспорту к телу нейрона. Поэтому повреждение аксонов (травма, ризотомия тройничного нерва) прерывает данный путь, что приводит к исчезновению передачи сигналов от NGF и, как следствие, реактивации ВПГ-1. Вероятно, благодаря «противорецидивному» эффекту NGF можно объяснить эффективность его применения в виде глазных капель при лечении герпетического кератита, устойчивого к лечению ацикловиром (Mauro C. [et al.], 2007). Очевидно, при таком методе назначения NGF может достигать аксонов тройничного нерва, расположенных в области глазного яблока, и далее индуцировать сигналы, приводящие к подавлению литической репликации ВПГ-1 (рис. 3).

Обычно инфицирование человека ВПГ-1 происходит в области слизистой оболочки губ или глаз. В ходе первичной острой инфекции вирус реплицируется местно в слизистом эпителии, после чего он способен достигать окончаний чувствительных нервов, расположенных под кожным покровом. Затем вирус достигает тел нейронов в тройничном ганглии, где в ряде клеток запускает либо свою репликацию, либо входит в латентную стадию. Во время латентной фазы вирус находится в неактивном состоянии в пределах тройничного ганглия, что сопровождается отсутствием обнаружения инфекционного вируса наряду с полным подавлением экспрессии вирусных генов, за исключением LAT. Стрессовые ситуации приводят к периодам реактивации вируса, в ходе которых в некоторых нейронах отмечается транскрипция генов литической фазы вирусного цикла и репликация вирусной ДНК. В результате происходит сборка новых вирионов, которые подвергаются обратному транспорту по аксонам к первичному очагу инфекции. В итоге в очаге исходного инфицирования снова обнаруживается инфекционный вирус, что в ряде случа-



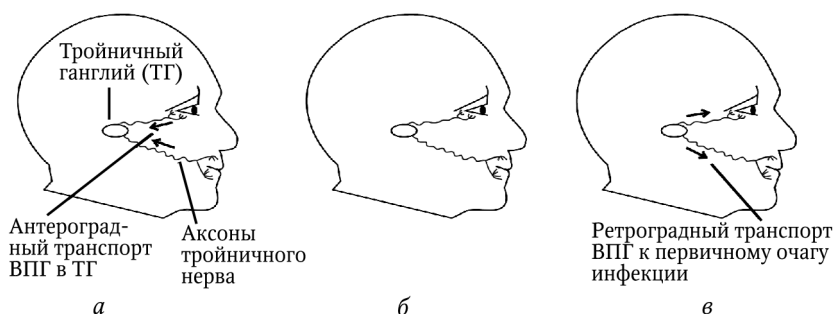


Рис. 3. Стадии ВПГ-1 инфекции (по: David C. Bloom [et al.], 2010):

- а* — острая фаза: первичная инфекция в области губ/глаз; вирус реплицируется местно в эпителии; транспорт вируса в ТГ с установлением латентной инфекции;
- б* — латентная фаза: инфекционный вирус не обнаруживается в ТГ в первичном очаге; экспрессия вирусных генов полностью подавлена;
- в* — реактивация: продукция вирионов в инфицированных нейронах; ретроградный транспорт к первичному очагу инфекции; наличие клинических признаков повреждения и/или вируса в первичном очаге инфекции

ев может сопровождаться появлением клинических повреждений, таких как *herpes labialis* (Bloom D. C. [et al.], 2010).

В силу того что для изучения состояния латентности подсемейства  $\alpha$ - и  $\beta$ -ГВ практически не разработаны модели на культивируемых клеточных линиях (только у живых людей и животных), большие успехи в изучении этого феномена были достигнуты для  $\gamma$ -ГВ, ВЭБ и ВГЧ-8.

Несмотря на то что  $\gamma$ -ГВ человека имеют существенные различия в строении генов, для них характерен ряд особенностей, которые они реализуют при установлении состояния латентности. В частности, ВЭБ и ВГЧ-8 имеют линейную двойную цепочку ДНК, которая при инфицировании клеток проникает в ядро и замыкается в кольцо, формируя плазмиду. ДНК в составе вириона обычно не содержит гистонов, однако после образования плазмиды она образует структуры по типу хроматина. В состоянии латентности лишь небольшое число генов, отвечающих за репликацию вирусного генома, остается в активном состоянии. Некоторые из активных генов влияют на различные молекулярные клеточные каскады, в частности на активность сигналов через фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, имеющий особое значение для поддержания латентности. Интересно, что, несмотря на наличие указанных общих черт, белки обоих вирусов не имеют сколько-нибудь выраженной структурной гомологии (Speck S. H. [et al.], 2010).



Как было отмечено, состояние латентности является обратимым. Поэтому при определенных условиях возможен запуск программы литической репликации. В отличие от генов латентности, гены литического цикла имеют высокую степень консерватизма между ВЭБ и ВГЧ-8, где литическая реактивация контролируется одним (или более) главным регулятором транскрипции. Экспрессия таких генов индукторов литической фазы подавлена в состоянии латентности, но подвергается дерепрессии при литической реактивации. При этом активаторы запускают экспрессию других генов, что в итоге приводит к началу литического цикла.

**ВЭБ.** Первым представителем семейства  $\gamma$ -ГВ человека был открыт ВЭБ, что установлено при изучении В-клеточных линий, полученных от пациентов с африканской лимфомой Беркитта. В настоящее время ВЭБ также ассоциирован с разными лимфопролиферативными заболеваниями, лимфомами, а также с нелимфоидными опухолями. Первичной мишенью вируса являются В-клетки, причем, как показано *in vitro*, после инфицирования состояние латентности развивается по умолчанию. Одним из важных следствий инфицирования В-клеток является их иммортализация, в которой главную роль играют вирусные белки EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3а, EBNA-3с, EBNA-LP и LMP-1 (ядерные антигены вируса Эпштейна — Барр; мембранные белки, ассоциированные с латентностью). В зависимости от обнаружения в иммортализованных В-клеточных линиях разных генов ВЭБ различают три типа латентности:

- тип I — наличие EBNA-1 (обнаружен при лимфоме Беркитта);
- тип II — наличие EBNA-1, LMP-1 и/или LMP-2 (обнаружен при назофарингеальной карциноме и ВЭБ-позитивных лимфомах Ходжкина);
- тип III — наличие EBNA-1, LMP-1 и/или LMP-2, а также других вирусных белков.

В состоянии латентности ВЭБ в периферической крови обнаруживается исключительно в покоящихся **В-клетках памяти**. Особенность В-клеток памяти заключается в том, что они способны диссеминировать в разные ткани организма (распространение ВЭБ), а также быстро пролиферировать в ответ на присутствие антигена (увеличение популяции ВЭБ). Кроме того, В-клетки памяти могут пожизненно существовать в организме и не подвергаться иммунной атаке.

На основании исследований биоптатов небных миндалин серопозитивных пациентов было установлено, что ВЭБ обнаруживается в «наивных» В-клетках (не контактировавших с антигеном) с лимфобластным фенотипом (тип III латентности), В-клетках зародышевых центров (тип II латентности), в пролиферирующих В-клетках памяти (тип I латентности), а также в плазмацитах (с признаками лити-

ческого цикла ВЭБ). На первом этапе вирус инфицирует «наивные» В-клетки, что приводит к появлению активированных лимфобластов, имеющих фенотип антиген-активированных лимфобластов. Передача генома ВЭБ дочерним В-клеткам во время их деления осуществляется за счет белка EBNA-1, который производит прикрепление вирусной эписомы к митотическим хромосомам (ВЭБ редко интегрируется в геном клетки). Однако, это более характерно для ВГЧ-6А, ВГЧ-6В и ВГЧ-7 за счет наличия у них «теломерных повторов» (ТМП), которые идентичны последовательности теломер клеток (Kaufer V. A. [et al.], 2011). На втором этапе некоторые из них становятся В-клетками зародышевых центров, в которых экспрессируется белок LMP-1, способный проводить сигналы, мимикрирующие сигналы от CD4<sup>+</sup> Т-хелперов (в частности, через CD40). Также LMP-1 активирует клеточный фактор транскрипции NF-κB, что подавляет переход от состояния латентности к литическому циклу вируса. Поверхностная экспрессия вирусного белка LMP-2a обеспечивает проведение сигналов для выживания, которые в нормальных В-клетках запускаются через В-клеточный рецептор (BCR). Наконец, после завершения прохождения через зародышевый центр В-клетки формируют пул В-клеток памяти и плазматитов. Затем В-клетки покидают лимфоидную ткань, переносятся с током крови в разные ткани организма и прекращают делиться (Speck S. H. [et al.], 2010).

**ВГЧ-8.** Как известно, ВГЧ-8 был исходно выделен у пациентов с саркомой Капоши из инфицированного эндотелия сосудов. Недавно было показано: ВГЧ-8 способен нарушать программу дифференцировки эндотелия лимфатических сосудов, что может лежать в основе их онкогенеза (Hansen A. [et al.], 2010). Позже было установлено, что вирус обладает также лимфотропизмом (см. табл. 3), что позволило впоследствии доказать его этиологическую связь с развитием первичной выпотной лимфомы (ПВЛ) и многоочаговой болезни Кастлемана (МБК), которые развиваются при инфицировании В-клеток. Согласно последним данным, можно предполагать, что при передаче со слюной ВГЧ-8 инфицирует исключительно IgM<sup>+</sup> λ<sup>+</sup> В-клетки субэпителиальной области нёбных миндалин (Hassman L. M. [et al.], 2011). Более того, в отличие от ранее высказывавшихся гипотез, такие В-клетки являются не «наивными» В-лимфоцитами (Speck S. H. [et al.], 2010), а принадлежат в особому типу IgM<sup>+</sup> В-клеток памяти (Hassman L. M. [et al.], 2011). Важно отметить что ВГЧ-8, в отличие от ВЭБ, не приводит к иммортализации В-клеток.

Как и у ВЭБ, после проникновения в ядро В-клетки геном ВГЧ-8 замыкается в кольцо и образует плазмиду. При ПВЛ обнаружено,

что состояние латентности вируса поддерживается на постоянном уровне и составляет 97—99 %.

В ходе изучения В-клеток пациентов с ПБЛ было обнаружено, что в состоянии латентности происходит трансляция целого ряда вирусных генов, кодируемых тремя разными областями вирусной ДНК:

1) LANA (*latency-associated nuclear antigen* — ядерный антиген, ассоциированный с латентностью), *v*-циклин, *v*-FLIP, а также гены семейства *kaposin*;

2) LANA-2/*v*-IRF3 (подавляет синтез IFN типа I; обнаружен при ПБЛ, но не при саркоме Капоши);

3) ген K1: его экспрессия находится на крайне низком уровне, но резко повышается в ходе литического цикла. Сигналы от белка K1 имитируют сигналы от BCR аналогично белку LMP-2 из ВЭБ (Speck S. H. [et al.], 2010).

Передача генома ВГЧ-8 дочерним В-клеткам осуществляется во время их деления за счет белка LANA, который действует аналогично EBNA-1 ВЭБ. Для поддержания ВГЧ-8 в латентном состоянии большое значение имеет белок *v*-FLIP, способный активировать клеточный NF- $\kappa$ B, который, как и LMP-1 ВЭБ, подавляет запуск литического цикла вируса. Интересно, что одним из механизмов контроля вирусного цикла может быть недавно описанный нецитолитический способ, опосредованный активированными CD4<sup>+</sup> Т-клетками. Показано, что репликация KSHV (ВГЧ-8) в инфицированных первичных В-клетках миндалин чрезвычайно эффективно подавляется активированными CD4<sup>+</sup> Т-клетками (но не CD8<sup>+</sup> Т-клетками, и крайне умеренно В-клетками) с задействованием неидентифицированных ингибиторов и не зависит от распознавания комплекса МНС-II/пептид. Данный способ позволяет предупреждать спонтанную реактивацию литического цикла вируса, а также поддерживать вирус в латентном состоянии (Myoung C. A. [et al.], 2011). В дальнейших экспериментах будет интересно выявить, какие подтипы CD4<sup>+</sup> Т-клеток обладают наибольшей ингибиторной активностью (Th1, Th2, Th9, Treg, Tr1 и др.)

Реактивация ВЭБ и ВГЧ-8, сопровождаемая переходом латентного состояния к литической репликации, начинается с экспрессии очень ранних генов, кодирующих так называемый активатор репликации и транскрипции (BRLF1 для ВЭБ и продукт открытой рамки считывания-50 для ВГЧ-8). Важно, что *in vivo* запуск этих ключевых белков осуществляется в ответ на различные цитокины и иные факторы, индуцирующие дифференцировку В-клеток (например, через репрессор транскрипции Blimp-1 с последующей индукцией фактора транскрипции XBP-1s).

### 3.5. Молекулярные механизмы уклонения вирусов от иммунной атаки

Сосуществование вируса и иммунокомпетентного хозяина требует установления баланса между скоростью репликации вируса и его элиминацией из организма с помощью иммунной системы, что в итоге обеспечивает выживание обоих видов. В арсенале иммунной системы находится огромное количество различных стратегических подходов к распознаванию и элиминации вирусов, в ответ на которые у вирусов произошла наработка всевозможных способов уклонения от обнаружения иммунной системой.

Для вирусов с небольшими геномами (например, пикорнавирусов, миксовирусов и ретровирусов) характерны постоянное изменение строения их оболочечных гликопротеинов и уклонение, таким образом, от распознавания иммунными клетками, что ограничивает презентацию иммунодоминантных вирусных пептидов на МНС-I молекулах. У вирусов с более протяженным геномом могут экспрессироваться более разнообразные белки, специфически влияющие на их распознавание и проявление против них эффекторных функций. Таким образом, ДНК-вирусы типа поксвирусов, герпесвирусов и аденовирусов применяют разнообразные механизмы, позволяющие им увеличивать время эффективной репликации и распространения вирусных частиц. Кроме того, *герпесвирусы дополнительно способны уклоняться от иммунной системы организма хозяина за счет индукции состояния латентности.*

Для  $\beta$ -герпесвирусов характерна медленная динамика репликации, а также ограниченный круг организмов, которые они могут поражать. Кроме того, им присуща тенденция устанавливать латентную персистенцию в гемопоэтических предшественниках, эпителиальных и железистых клетках. Цитомегаловирус человека обычно приводит к укрупнению инфицированной клетки с формированием так называемых «цитомегал», или гигантских клеток. Цитомегаловирус является повсеместно распространенным возбудителем, его носительство обнаруживается у 70–100 % здорового взрослого населения, при этом может отмечаться лишь субклиническое проявление инфекции. В то же время вирус может вызывать высокую заболеваемость и смертность у лиц с ослабленным иммунитетом. Такие типы клеток как фибробласты, гладкие миоциты, эндотелиальные клетки, эпителиоциты, моноциты и гранулоциты во время острой (литической) фазы инфекции могут подвергаться инфицированию. Инфицирование моноцитов приводит не к их лизису, а к формированию латентного персистирования. Интересно, что ЦМВЧ при любой активации иммунной системы может переходить из состояния

латентности к активной фазе жизненного цикла (Söderberg-Nauclér C. [et al.], 1997; 2001; Zhuravskaya T. [et al.], 1997).

*Механизмы уклонения вируса от иммунной атаки в целом могут быть разделены на три группы:*

1) уклонение от распознавания компонентами гуморального иммунитета, например за счет изменения иммунодоминантных эпитопов;

2) препятствование клеточному иммунитету, например за счет подавления презентации вирусных пептидов, а также подавления активности НК-клеток;

3) подавление реализации эффекторных функций, например экспрессии цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток.

В настоящее время описаны многообразные способы уклонения от иммунной атаки ЦМВЧ, в частности, инфицирование клеток миелоидного ростка. Если инфицирование дифференцированных макрофагов ведет к перmissive инфекции и появлению нового вирусного поколения, то инфицирование моноцитов ограничивается лишь экспрессией генов самой ранней фазы. Инфицирование какого-либо типа клеток, приходящих в ткани во время неактивной фазы инфекции, является идеальным временем для уклонения от атаки иммунной системой. Когда Т-клетки активированы, например во время аллогенного ответа или воспалительной реакции, они производят ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$ , важные для реактивации латентного ЦМВЧ (Söderberg-Nauclér C. [et al.], 1997; 2001). Важно, что ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$  специфически индуцируют дифференцировку моноцитов в макрофаги, крайне важных для прогрессирования ЦМВИ. При этом ЦМВЧ резистентен к противовирусным эффектам этих цитокинов. Как следствие реактивации и подавления репликативного цикла, вирусные белки подвергаются презентации, где ведущую роль приобретают уже другие способы уклонения от иммунного распознавания. Кроме того, у ЦМВЧ имеются возможности скрыть от иммунной системы ранее синтезированные белки, например за счет белка pp65. Важно, что pp65 ЦМВЧ входит в состав вирусной частицы и после инфицирования начинает проявлять свои биологические эффекты, обеспечивая таким образом нераспознавание иммунной системой ЦМВЧ.

Белок gpUS3 ЦМВЧ препятствует выходу главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса (МНС-I) молекул из эндоплазматического ретикулаума (ЭПР), транспорт пептидов в ЭПР подавляется gpUS6, а gpUS2 и gpUS11 приводят к транслокации МНС-I молекул обратно в цитозоль и к последующей деградации протеасомой. Поскольку исчезновение молекул МНС-I с поверхности клеток ведет к активации НК-клеток, вирусу необходимо дополнительно способствовать уклонению инфицированной клетки от атаки

НК-клетки. В частности, gpUL40 ЦМВЧ и ИЛ-10, соответственно, индуцируют экспрессию неклассических МНС-I молекул, HLA-E и HLA-G. Пока неясно, может ли к этому же привести экспрессия UL18, вирусного гомолога МНС-1 молекул, поскольку низкая восприимчивость ЦМВЧ-инфицированных эндотелиальных клеток и макрофагов к лизису НК-клетками не зависит от подавления экспрессии HLA-I молекул и UL18 (Odeberg J. [et al.], 2002). Более того, ЦМВЧ может подавлять один из центральных вариантов активации НК-клеток с участием HKG2D за счет экспрессии UL16 (Cosman D. [et al.], 2001).

Помимо CD8<sup>+</sup> Т-клеток, важная роль принадлежит и CD4<sup>+</sup> Т-клеткам, необходимым для полной активации CD8<sup>+</sup> Т-клеток и для продукции противовирусных антител В-клетками. Вирусные белки также могут препятствовать этому звену иммунного ответа, например, экспрессия МНС-II белков подавляется при экспрессии US2 ЦМВЧ, приводящего к деградации двух основных белков МНС-II-зависимой презентации антигенов. Кроме того, в инфицированных клетках возрастает экспрессия FcR молекул, что приводит к элиминации вирусспецифических антител. Помимо этого, вирус может изменять строение собственных антигенных детерминант, что позволяет ему избежать элиминации с участием гуморального иммунного ответа. Наконец, ЦМВЧ кодирует четыре гомолога рецепторов, сцепленных с G-белками: UL33, UL78, US27, US28, которые могут инактивировать хемокины, подавляя таким образом дальнейшее воспаление в области вирусной инфекции.

Все указанные стратегии могут и будут использоваться вирусом для производства нового вирусного поколения и его распространения на других восприимчивых людей. И хотя вирус на один шаг всегда опережает защитные механизмы организма хозяина, сосуществование с вирусом может вызвать эволюцию его иммунной системы. Например, можно полагать, что НК-клетки возникли для того, чтобы избирательно элиминировать вирус-инфицированные и опухолевые клетки, лишенные экспрессии МНС-I молекул. Таким образом, изучение механизмов индукции иммуносупрессии, иными словами, уклонения от иммунного надзора, поможет понять аспекты эволюции разных звеньев иммунной системы и тем самым способствовать улучшению профилактики и лечения вирусных инфекций.

На фоне инфекции ЦМВЧ может развиваться инфицирование другими видами вирусов или бактериями, т. е. суперинфекция. Считается, что у лиц со СПИДом оппортунистические инфекции, например ЦМВЧ и *Pneumocystis carinii*, развиваются вследствие выраженного поражения иммунной системы самим ВИЧ. С другой стороны, гомолог хемокинового рецептора ЦМВЧ US28 может способство-

вать проникновению ВИЧ-1 в клетки, уже инфицированные ЦМВЧ (Pleskoff O. [et al.], 1997). Более того, ВГЧ-6 инфицирует В-клетки, латентно инфицированные ВЭБ, более эффективно, чем ВЭБ-негативные (Ablashi D. V. [et al.], 1988; Flamand L. [et al.], 1993). Инфекция ВГЧ-6 ряда ВЭБ-позитивных В-клеточных линий может индуцировать литический репликативный цикл ВЭБ. Вирус ВГЧ-6А также индуцирует экспрессию CD4 молекулы на CD3<sup>+</sup> CD4-CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах, что делает их более чувствительными к инфицированию ВИЧ-1 (Lusso P. [et al.], 1991). Другим примером может быть усиленная экспрессия РНК-вируса папилломы человека (ВПЧ) Е6 и Е7, что было показано в ВГЧ-6-инфицированных, ВПЧ-трансформированных эпителиальных клетках цервикального канала (Chen M. [et al.], 1994). Подобное взаимовлияние наблюдается и между вирусами одного вида. Например, инфицирование ПМНК здорового человека ВГЧ-7 приводит к реактивации латентного ВГЧ-6, что может превзойти количество исходного ВГЧ-7 (Frenkel N., Wyatt L. S., 1992). Таким образом, вирусы различных видов могут кооперироваться между собой с целью взаимного выживания обоих вирусов в организме человека (Vossen M. T. M. [et al.], 2002).

Большое значение в противовирусной защите организма придается системе интерферонов (ИФН). Для хронических вирусных инфекций (герпеса, гепатита В), а также заболеваний невирусной природы характерно выраженное подавление интерфероногенеза. При этом более значительно продукция ИФН подавлена у больных с тяжелым течением хронического заболевания. Фоновые показатели сывороточного ИФН сочетаются с резко угнетенной способностью иммуноцитов синтезировать ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$ .

Таким образом, система ИФН осуществляет не только первую линию защиты организма от инфекций (когда иммунная система еще не успевает отреагировать), но и участвует в дальнейших (уже иммунных) процессах уничтожения чужеродных объектов. Если иммунная система отвечает за неизменность белкового состава организма, то система ИФН — за поддержание генетического гомеостаза, т. е. за сохранение постоянства состава организма на уровне генома (Ариненко Р. Ю. [и др.], 1997).

С целью объективной оценки состояния системы ИФН в клинической практике используют понятие «интерфероновый статус», который включает ряд показателей:

- 1) содержание различных типов ИФН в сыворотках крови (сИФН), т. е. количественное определение содержания ИФН, уже присутствующего в организме и выполняющего защитные и регуляторные функции;



2) способность лейкоцитов крови к продукции различных типов ИФН (индукция ИФН, или интерфероновая реакция лейкоцитов).

Отмечено, что выраженная спонтанная продукция ИФН может показывать наличие в организме таких индукторов ИФН, как реплицирующиеся вирусы, хламидии и др. (Ариненко Р. Ю. [и др.], 1997). Следует подчеркнуть, что достаточно полную картину системы ИФН может дать только указанная комбинация показателей, так как каждый из них в отдельности не дает четкого представления о происходящих процессах в организме.

В табл. 9 приводятся основные возможные варианты ИФН-статуса у больных с различными формами инфекционного процесса и возможные способы терапии.

Таблица 9

**Характеристика показателей системы интерферонов  
при различных формах вирусных инфекций**  
(Ариненко Р. Ю., 1997; Исаков В. А., 1999)

Форма инфекционного процесса	Сывороточный ИФН, МЕ/мл	Продукция ИФН <i>in vitro</i>		Терапия
		ИФН $\alpha/\beta$ , МЕ	ИФН $\gamma$ , МЕ	
Здоровые люди (норма)	0–10	250–520	110–250	—
Острая инфекция	$\geq 25$	$\leq 110$	$\leq 55$	ИФН, АО, СЭТ, в реконв.-инд. ИФН
Острая инфекция, тяжелое течение	$> 35$	$< 60$	$< 30$	ИФН + ПХП + СЭТ
Хроническая инфекция, иммунодефицитные состояния, ИФН-дефицит	12–25	85–250	45–110	ПХП + ИМД + СЭТ, затем инд. ИФН
Выраженная депрессия активности ИФН и иммунной систем (рецидив хронической инфекции)	0–10	$\leq 40$	$\leq 20$	Заместительная ИФН-терапия + ПХП + СЭТ + АБ

**Обозначения:** ИФН — интерферон; инд. ИФН — индукторы ИФН; АО — антиоксиданты; ИМД — иммуномодуляторы; СЭТ — системная энзимотерапия; АБ — антибиотики; ПХП — противовирусные химиопрепараты.

При обследовании здоровых людей в сыворотке крови определяются очень низкие количества циркулирующего ИФН при высокой способности лейкоцитов продуцировать ИФН *in vitro*. Рекомендуется наряду с абсолютными значениями выражать результаты исследований в процентах от нормы. При патологических состояниях изменяется соотношение циркулирующего и индуцированного ИФН, а также утрачивается способность лейкоцитов периферической крови продуцировать ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$ . Анализируя изменения в ИФН-статусе на примере вирусных инфекций (см. табл. 9), следует



отметить, что состояние системы ИФН отражает динамику развития заболевания (Ариненко Р. Ю. [и др.], 1997).

*Острая вирусная инфекция* сопровождается повышением содержания общего сывороточного ИФН на фоне снижающейся способности лейкоцитов к продукции разных типов ИФН, что отражает нормальную реакцию организма на активную вирусную инфекцию. В этой ситуации применение индукторов ИФН окажется малоэффективным. Целесообразно назначение 1–2 курсов современных препаратов ИФН (например, виферона – реаферона в сочетании с антиоксидантами), а в период реконвалесценции показано использование индукторов ИФН (амиксина, изопринозина, циклоферона и др.).

Тяжелое течение инфекции характеризуется выраженным дисбалансом системы ИФН: показатели сывороточного ИФН  $> 35$  МЕ/мл при резко сниженной способности лейкоцитов к синтезу ИФН $\alpha/\beta$  ( $< 60$  МЕ/мл) и ИФН $\gamma$  ( $< 30$  МЕ/мл). Показана заместительная ИФН-терапия в сочетании с этиотропной и патогенетической терапией.

При хронической вирусной инфекции (вирусно-бактериальных, персистирующих) на фоне снижения уровня сИФН отмечается более высокая способность лейкоцитов к продукции индуцированного ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$  по сравнению с острыми вирусными заболеваниями (см. табл. 9). В этих случаях рекомендуют этиотропную терапию в сочетании с ИФН иммуномодуляторами. Повышение продукции ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$  является показанием для применения индукторов ИФН и классических иммуномодуляторов.

В случае выраженной депрессии активности системы ИФН и иммунной системы (рецидив хронической инфекции, активная репродукция вируса) можно выявить углубление дисбаланса системы ИФН: существенное снижение сИФН сочетается с резким понижением индуцированной продукции лейкоцитами ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$  до 5–10 % от уровня нормы. Система ИФН не в состоянии осуществлять свои защитные функции и адекватно реагировать на стимуляцию. Возможна генерализация инфекционного процесса. При этом показана заместительная ИФН-терапия, которая может предшествовать назначению антибиотиков и химиопрепаратов, в дальнейшем с ними сочетаясь.

По мнению Г. Т. Сухих [и др.] (1997), общая схема иммунного ответа на герпетическую инфекцию может быть представлена следующим образом. Иммунный ответ организма человека на вирусную инфекцию делится на две фазы: фазу локализации вируса на ограниченной анатомической площади и фазу позднего специфического воздействия, в течение которой локализованная инфекция удаляется.

В Санкт-Петербурге проводилось комплексное иммунологическое обследование 148 больных ГГ, обусловленным ВПГ. У 42 % больных отмечалось тяжелое течение ГГ (рецидив не менее 1 раза в месяц), 33 % имели среднетяжелую форму (1 рецидив в 2–3 мес.) и 25 % — латентную форму инфекции (табл. 10, табл. 11).

В периферической крови определялось количество субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8 и CD22), пролиферативная активность лимфоцитов под действием Т- и В-клеточных митогенов в реакции бласттрансформации лимфоцитов, активность естественных киллеров (ЕК) и антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов. Исследовались фагоцитарная и метаболическая активность лейкоцитов по спонтанному и индуцированному тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), уровень катионных белков лактоферрина и миелопероксидазы, показатели уровня церулоплазмينا, трансферрина, иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов. Определялся уровень ИЛ-1 и ИЛ-2, проводилось HLA-фенотипирование сывороток 45 больных генитальным герпесом.

Таблица 10

**Характеристика факторов неспецифической резистентности у больных рецидивирующим простым герпесом**

Показатели	Период болезни		Здоровые люди
	рецидив	ремиссия	
Фагоцитоз, %	45,2 ± 4,0	44,7 ± 3,7	41,2–53,0
Фагоцитарный индекс, усл. ед.	3,3 ± 0,4	3,7 ± 0,4	6,1–6,9
Фагоцитарное число, усл. ед.	7,0 ± 0,4	7,2 ± 0,3	2,9–4,4
НСТ спонтанный, %	26,4 ± 0,4	18,8 ± 2,3	2,0–20,0
НСТ индуцированный, %	38,0 ± 6,5	26,2 ± 3,5	23,0–32,4
ЦИК, усл. ед.	100,0 ± 2,3	65,0 ± 2,0	58,0–63,0
IgM, г/л	1,64 ± 0,07	1,60 ± 0,07	1,04 ± 0,09
IgA, г/л	2,30 ± 0,08	3,17 ± 0,09	1,90 ± 0,08
IgG, г/л	21,96 ± 1,10	17,86 ± 0,90	14,50 ± 0,56
Лизосомально-катионный тест, усл. ед.	1,26 ± 0,07	1,56 ± 0,03	1,58 ± 0,01
Миелопероксидаза, нг/мл	360,0 ± 34,7	431,0 ± 44,0	160,0 ± 20,0
Лактоферрин, нг/мл	731 ± 134	2282 ± 216	1000 ± 140
Трансферрин (ТФ), г/л	2,12 ± 0,04	2,37 ± 0,05	2,34 ± 0,04
Церулоплазмин (ЦП), г/л	1,15 ± 0,01	0,84 ± 0,01	0,39 ± 0,02
Индекс ТФ/ЦП	1,84	2,82	6,0

**Результаты иммунологического обследования больных  
рецидивирующим простым герпесом**

Показатели	Период болезни		Здоровые люди
	рецидив	ремиссия	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,70 \pm 0,52$	$5,40 \pm 0,38$	$5,60 \pm 0,21$
Лимфоциты, %	$37,3 \pm 2,08$	$43,60 \pm 1,51$	$29,4 \pm 1,11$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$2,00 \pm 0,14$	$2,30 \pm 0,18$	$1,65 \pm 0,11$
Нейтрофилы, %	$54,1 \pm 2,02$	$49,70 \pm 1,55$	$61,9 \pm 1,19$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$3,10 \pm 0,32$	$2,80 \pm 0,22$	$3,47 \pm 0,20$
Моноциты, %	$5,60 \pm 0,63$	$5,40 \pm 0,60$	$6,20 \pm 0,24$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$0,29 \pm 0,4$	$0,27 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,04$
Эозинофилы, %	$2,40 \pm 0,81$	$1,10 \pm 0,19$	$2,20 \pm 0,03$
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	$0,09 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,03$
Субпопуляции Т-лимфоцитов (теофиллиновый тест)			
Т-лимфоциты общие, %	$48,80 \pm 3,66$	$41,60 \pm 2,45$	42–78
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,03 \pm 0,12$	$0,86 \pm 0,07$	0,9–1,5
Т-лимфоциты, тфр, %	$42,1 \pm 4,65$	$45,10 \pm 3,76$	26–54
Т-лимфоциты, тфр, $10^9/\text{л}$	$1,02 \pm 0,16$	$0,96 \pm 0,15$	0,57–1,03
Т-лимфоциты, тфч, %	$13,5 \pm 3,86$	$13,00 \pm 3,80$	16–24
Т-лимфоциты, тфч, $10^9/\text{л}$	$0,29 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,06$	0,33–0,47
ИРИ	3,2–3,5	3,4–4,5	1,7–2,3
Субпопуляции Т-лимфоцитов (лимфоцитотоксический тест с МАТ)			
CD3, %	$33,1 \pm 1,8$	$45,5 \pm 3,1$	$52,0 \pm 4,3$
CD4, %	$16,8 \pm 1,1$	$30,0 \pm 2,5$	$36,6 \pm 4,1$
CD8, %	$16,7 \pm 1,1$	$13,2 \pm 2,4$	$15,3 \pm 1,6$
CD22, %	$23,4 \pm 0,5$	$15,2 \pm 0,7$	$19,6 \pm 2,1$
Активность ЕК (ИЦ, %)	$11,6 \pm 2,4$	$35,2 \pm 4,2$	$32,6 \pm 3,7$
АЗЦТЛ, %	$0,006 \pm 0,001$	$0,018 \pm 0,001$	$0,015 \pm 0,001$
Уровень ИЛ-1, пг/мл	$5,29 \pm 2,12$	$20,1 \pm 12,7$	$51,2 \pm 9,2$
Уровень ИЛ-2, ед/мл	$11,6 \pm 9,2$	$12,0 \pm 4,0$	$78,3 \pm 14,1$

Обозначения: тфр — теофиллинрезистентные Т-лимфоциты; тфч — теофиллин-чувствительные Т-лимфоциты; ИРИ — иммунорегуляторный индекс: Т-лимфоциты, тфр/Т-лимфоциты, тфч; ИЦ — индекс цитотоксичности; АЗЦТЛ — антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов; МАТ — моноклональные антитела.

Доказано, что при ГГ снижено общее число CD3 и CD4 клеток и иммунорегуляторный индекс (ИРИ), угнетена активность ЕК и антителозависимая клеточная цитотоксичность, а также способность лимфоцитов к синтезу эндогенного интерферона. Следует отметить, что при РГГ естественные киллеры обеспечивают лизис клеток, инфицированных ВПГ, и являются в комплексе с ИФН основным фактором антивирусной резистентности. В то же время РГГ может рассматриваться как пример диссоциации функционирования систем естественной цитотоксичности и ИФН, обусловли-

вающей, по-видимому, известные трудности в поиске рациональных подходов к коррекции иммунодефицита у больных РГГ (Чекнев С. Б. [и др.], 1994).

Выявленные изменения окислительно-восстановительного потенциала нейтрофилов характерны для больных со среднетяжелым и тяжелым течением рецидивирующего герпеса. Они зарегистрированы в фазе рецидива; в фазе ремиссии наблюдалась положительная динамика изученных показателей, однако они оставались ниже нормы.

Усиление окислительно-восстановительного потенциала нейтрофилов коррелировало с повышенными значениями ЦИК в фазе обострения. Острая фаза ГИ сопровождается падением суммарного содержания катионных белков, что может свидетельствовать об интенсивной секреции нейтрофилами крови и активном вовлечении этих клеток в систему защитных реакций организма. По мере выздоровления больного повышается сывороточный уровень катионных белков. В периоде рецидива отмечено повышение антиоксидантного потенциала сыворотки крови. Причем напряжение в функционировании антиоксидантной системы защиты организма сохраняется и в периоде ремиссии, что, по-видимому, обусловлено необходимостью инактивации повышенных концентраций активных форм кислорода.

Следует отметить, что вирусы герпеса не только фиксируются на мембране лейкоцитов и моноцитов, но даже размножаются в лейкоцитах людей независимо от наличия или отсутствия у них антител к этому вирусу. Инфицированные моноциты в циркуляции при условии репликации вируса герпеса могут служить источником генерализации инфекции. Таким образом, при РГГ угнетены и разбалансированы системы Т- и В-клеточного иммунитета. Вместе с тем наблюдается функциональная неполноценность системы неспецифической резистентности организма.

У больных герпесом снижена продукция эндогенного ИФН, уменьшена активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, меньше абсолютное число и ниже активность Т-лимфоцитов ( $CD3^+$  и  $CD4^+$  клеток) и нейтрофилов, повышено количество иммунных комплексов. Выявленные нарушения в иммунном гомеостазе регистрируются в фазе рецидива и ремиссии заболевания, тем самым во многом предопределяя и объясняя развитие длительной персистенции ГВ в организме с установлением рецидивирующего течения болезни. Вышеизложенные обстоятельства должны учитываться практическими врачами при лечении больных ГГ.

Таким образом, формирование иммунитета при ГВИ является сложным и многокомпонентным процессом, в ходе которого клеточ-

ная кооперация может нарушаться на различных этапах. Так, например, активность макрофагов, характер вирусной инфекции и доставка вируспецифического антигена В-лимфоцитам на индуктивной стадии герпеса определяет резистентность организма к этой инфекции. С другой стороны, решающее влияние на ГИ оказывает специфический клеточный иммунитет, опосредованный Т-лимфоцитами. Состояние клеточного иммунитета человека в значительной степени определяет характер течения ГИ, частоту и интенсивность рецидивов. Однако еще многое неизвестно в механизме клеточного иммунитета, например, что способствует или прерывает рецидивы инфекции. От продукции антител В-лимфоцитами и от взаимодействия Т-лимфоцитов с инфицированными клетками зависит развитие и состояние приобретенного иммунитета.

Известно, что при нарушениях иммунного статуса ГИ развивается чаще и характеризуется более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией. Механизмы иммунопатологии при ГИ разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вируспецифического иммунного ответа. Среди иммунопатологических состояний выделяют реакции, индуцированные иммуноглобулинами; иммунопатологию, вызванную иммунными комплексами и Т-лимфоцитами. Выраженность иммунопатологического компонента при ГИ, по-видимому, можно снизить путем воздействия на отдельные звенья иммунной системы.

Герпесвирусы не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний и вызывает поддержание длительной персистенции. Таким образом, возникает своеобразный «порочный круг». Показано, что у больных герпесом снижена продукция эндогенного интерферона, активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов ( $CD3^+$  и  $CD4^+$  клеток) и нейтрофилов, повышено количество иммунных комплексов. В условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невозможной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вируса от клетки по межклеточным мостикам или экстрацеллюлярным путем. Следует отметить: выявленные нарушения в иммунном статусе сохраняются как в фазе рецидива, так и в фазе ремиссии, что необходимо учитывать при лечении больных ГИ.

### 3.6. Молекулярные механизмы модуляции активности естественных киллеров вирусами

Иммунный ответ на вирусные инфекции включает сложные взаимодействия между эффекторными клетками хозяина и инфицированными клетками. Основные эффекторные клетки, принимающие участие в антивирусном ответе, — НК-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), которые секретируют противовоспалительные медиаторы и напрямую лизируют зараженные клетки, а также В-лимфоциты, продуцирующие антитела, которые становятся специфичными для вирусных антигенов с помощью Т-хелперов. Персистирующие вирусы, такие как ЦМВ, ВПГ и ВОГ, однако, приобрели механизмы, чтобы уменьшить взаимодействие с иммунной системой хозяина, позволяющие им реплицироваться и распространяться среди здоровых людей. Персистенция достигается путем комбинированной активности программы экспрессии гена вирусной латентности и продуцирования иммунно-супрессорных молекул, которые позволяют вирусу избегать распознавания НК-клетками и ЦТЛ. Изучение этих вирусных иммуномодуляторов дает возможность лучше понять сложные взаимоотношения патогенов и их хозяев (Lodoen M. B., Lanier L. L., 2005).

Функция НК-клеток. НК-клетки образуются в костном мозге и происходят от обычных лимфоидных предшественников. Они составляют примерно 5–10 % всей популяции лимфоцитов крови, селезенки и печени и являются первым защитным барьером на пути инфекции. НК-клетки — компонент врожденного иммунитета. В отличие от В- и Т-лимфоцитов, которые экспрессируют один В- или Т-клеточный рецептор, НК-клетки экспрессируют многочисленные поверхностные рецепторы, которые не подвергаются реаранжировке. На поверхности НК-клеток представлены и активирующие, и ингибирующие рецепторы, которые распознают разные детерминанты на поверхности инфицированных клеток. Таким образом, происходит интеграция сигналов, которые воспринимаются НК-клетками и определяют их активность (Сепиашвили Р. И. [и др.], 2005; Lanier L. L., 1998; 2005). Реакции НК-клеток в основном регулируются теми рецепторами, которые распознают антигены I класса МНС.

В соответствии с гипотезой, предложенной Klas Karre, одна из функций НК-клеток заключается в распознавании и элиминации клеток, которые не способны экспрессировать «свои» МНС I класса. Согласно этой гипотезе, НК-клетки активируются для уничтожения мишеней, включая вирусинфицированные и опухолевые клетки, когда они встречаются клетки, на поверхности которых нет «своих» МНС I класса. При инфицировании вирусами, блокирующими экс-

прессию МНС I класса, НК-ответ может быть сильным, так как отсутствуют лиганды для их ингибирующих рецепторов. Вирусы, которые не ингибируют МНС I класса или, наоборот, стимулируют экспрессию МНС I класса в инфицированных клетках, НК могут атаковать в том случае, если сигналы от активирующих рецепторов преобладают.

**Активация НК-клеток.** НК-распознавание не требует реаранжировки рецепторов или клональной экспансии. (Когда клоны Т- или В-клеток, которые экспрессируют уникальные антигенные рецепторы, встречаются с антигенами, такие лимфоциты быстро делятся и количество клеток, экспрессирующих идентичный антигенный рецептор, увеличивается. Речь идет о клональной экспансии.) Поэтому НК-клетки способны быстро реагировать на инфекцию.

НК-клетки могут быть активированы благодаря прямому взаимодействию их активирующих рецепторов с лигандами, которые экспрессируются на поверхности вирусинфицированной клетки. НК-клетки также могут быть активированы цитокинами, например интерферонами, которые продуцируются другими клетками иммунной системы в ответ на внедрение вирусов.

Активированные НК могут напрямую убивать инфицированные клетки либо продуцировать в месте заражения воспалительные цитокины, которые стимулируют созревание или активируют другие иммунные клетки. Главный цитокин, который секретируется НК-клетками после активации (ИФН $\gamma$ ), активирует макрофаги и Т-клетки — основные эффекторные клетки, участвующие в иммунном ответе.

Итак, *главные эффекторные функции НК-клеток* — продукция цитокина и цитотоксичность — помогают ограничивать и контролировать распространение вируса в первые часы и дни после заражения.

Неудивительно, что в ответ на регуляцию вирусной инфекции НК-клетками многие вирусы выработали механизмы для модуляции активности НК-клеток. Наиболее изученными из этих вирусов являются члены семейства *Herpesviridae*. Поскольку вирус герпеса кодирует очень большое количество генов, часть вирусного генома может кодировать иммуносупрессорные белки. *Эти иммуносупрессанты позволяют вирусу модулировать активность или скрываться от основных компонентов иммунной системы и дают возможность вирусу герпеса персистировать* (Reddehase M. J., 2002; Mocarski E. S., 2004).

Связывание рецепторов НК-клеток с вирусными лигандами. НК-клетки играют особенно важную роль во время начальной фазы иммунного ответа против ЦМВЧ. Ранее исследования роли НК-клеток в инфицировании ЦМВ мышей (ЦМВМ) показали, что резистентность некоторых культур мышей к ЦМВМ может



быть связана с локусом Cmv1. Локус Cmv1, как было обнаружено, регулирует активность НК-клеток и кодирует активирующий рецептор НК-клеток из семейства Ly49 — Ly49H (Brown M. G. [et al.], 2001; Lee H. S. [et al.], 2001). Рецепторы Ly49 являются членами лектино-подобного суперсемейства C-типа и могут быть как активирующими, так и ингибирующими. Ly49H является активирующим рецептором, который ассоциирован с трансмембранным адапторным протеином DAP12. Когда НК-клетки, экспрессирующие рецепторный комплекс Ly49H—DAP12, встречаются с клетками, инфицированными ЦМВМ, рецептор дает сигнал НК-клеткам продуцировать цитокины и начать уничтожение инфицированной клетки. Суммируя эти факты, можно заключить, что *вирусы могут управлять выбором рецепторов иммунной системы хозяина и что функциональная иммунная система хозяина может выбирать вирусы, содержащие репертуар наиболее вирулентных генов.*

Имитирование (*mimicry*) МНС I класса цитомегаловирусом. Основные исследования роли НК-клеток при инфицировании ЦМВ были сфокусированы на вирусных гликопротеинах, родственных МНС I класса. ЦМВ кодирует белок UL18 у человека при инфицировании ЦМВЧ, гомологичным ассоциированным с  $\beta 2$ -микроглобулином классическим МНС I класса (Beck S., Vargell B. G., 1988). Экспрессия UL18 в инфицированных клетках может повышать активность НК-клеток.

Показано, что UL18 имеет высокую степень чувствительности к рецептору, известному как иммуноглобулиноподобный рецептор-1 лейкоцитов (LIR-1) (Cosman D. [et al.], 1997). Рецептор LIR-1 является ингибирующим рецептором, который экспрессируется на большинстве миелоидных и В-клеток, но слабо представлен у НК-клеток (Cosman D. [et al.], 1997; Chapman T. L. [et al.], 1999). Кроме связывания UL18, LIR-1 взаимодействует с мономорфной детерминантой, которая представлена на гликопротеинах HLA I класса, включая HLA-A, -B, -C, -G (Chapman T. L. [et al.], 1999). Интересно, что чувствительность UL18 к LIR-1 в 1000 раз выше, чем к HLA I класса. Это указывает на то, что UL18 действительно может ингибировать активность LIR-1-несущих лейкоцитов, когда они сталкиваются с ЦМВЧ-инфицированными клетками. Так как LIR-1 экспрессируется в большей степени на миелоидных и В-клетках, чем на НК-клетках, *белок UL18 может ингибировать в основном миелоидный и опосредованный В-клетками иммунный ответ.*

Белок ЦМВЧ UL40 препятствует лизису НК-клетками *in vitro*. Кроме этого, защитный эффект UL40 может быть увеличен ИФН $\gamma$ , так как обработка ЦМВЧ-инфицированных клеток этим цитокином



стимулирует HLA-E и обеспечивает защиту от НК-клеток (Cerboni C. [et al.], 2001), *во избежание распознавания НК-клетками.*

Модуляция экспрессии МНС I класса вирусом герпеса. МНС I класса — обычная мишень для вирусов. Исчезновение МНС I класса с клеточной поверхности приводит к снижению эффективности контроля со стороны ЦТЛ, активность которых зависит от сигналов между МНС I класса со связанными пептидами на инфицированных клетках и Т-рецепторами. В то же время снижение МНС I класса на поверхности инфицированных клеток делает их более чувствительными к атаке НК-клеток, так как такие клетки не способны взаимодействовать с ингибирующим рецептором НК-клеток для МНС I класса. *Итак, нарушение экспрессии МНС I класса вирусом может влиять и на распознавание ЦТЛ, и на НК-активность.*

Белки ЦМВЧ, нарушающие синтез МНС I класса человека. Белок ЦМВЧ кодирует 4 продукта генов US2, US3, US6 и US11, которые нарушают биосинтез МНС I класса. Эти вирусные модуляторы функционируют на разных этапах биосинтеза МНС I класса и повреждают различные HLA аллели. Ингибирование МНС I класса продуктами US1—US11 делает инфицированные клетки более чувствительными к атаке НК-клетками, так как ингибирующий рецептор НК-клеток не связывается с МНС I класса.

Влияние других вирусов герпеса на экспрессию МНС I класса. Вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши (SKHV, также известен как вирус герпеса человека-8, HHV-8), кодирует два вирусных иммуносупрессорных белка: K3 (MIR1) и K5 (MIR2), которые индуцируют быстрый эндоцитоз некоторых аллелей МНС I класса с поверхности инфицированных клеток (Coscoy L. [et al.], 2000; Ishido S. [et al.], 2000). Белок K3 ингибирует HLA-A, -B, -C и -E, тогда как K5 действует на супрессию HLA-A и -B. Белок K5 также может ингибировать B7-2 (CD86) и ICAM-1 (CD54). *Итак, HLA-супрессия K3 и K5 SKHV может влиять на распознавание НК-инфицированных клеток через эти рецепторы.* Супрессия B7-2 K5 ВГЧ-8 рассматривается как гипотетический механизм, с помощью которого вирусы избегают НК-цитотоксичности (Ishido S. [et al.], 2000). По-видимому, ВГЧ-8 может модулировать активность НК-клеток в основном за счет супрессии МНС I класса.

Белок инфицированных клеток 47 (ICP47), который экспрессируется ВПГ-1, уменьшает количество МНС I класса на поверхности ВРГ-1-инфицированных клеток и нарушает механизм, связанный с презентацией антигена (ТАР), ингибируя транспорт антигенных пептидов в эндоплазматический ретикулум (ЭР) для формирования МНС I класса, что приводит к задержке тяжелых цепей I класса в ЭР (Fruh K. [et al.], 1995). Клетки HeLa, инфицированные ВПГ-1

или подвергнутые трансфекции ICP47, становятся более чувствительными к НК-лизису из-за того, что ВПГ ICP47 блокирует HLA-C. Эти данные свидетельствуют о том, что белок ICP47 может делать ВПГ-инфицированные клетки более чувствительными к НК-активности и в то же время позволяет избегать влияния ЦТЛ (CD8 -клетки).

Любопытно, что вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), который тоже относится к семейству вирусов герпеса, не блокирует экспрессию МНС I класса в своих мишенях — В-клетках. В-клетки, трансформированные ВЭБ, экспрессируют большее число белков HLA I класса на поверхности по сравнению с неинфицированными клетками, что защищает их от лизиса НК-клетками. Трансформация В-клеток ВЭБ делает их более уязвимыми для НК-клеток вследствие индукции гликопротеинов, таких как CD48, которые связываются с активирующим 2B4 (CD244) рецептором НК-клеток. Однако высокая концентрация HLA I класса на трансформированных В-клетках приводит к связыванию ингибирующих рецепторов KIR или CD94/NKG2A на НК-клетках и ингибирует НК-лизис. *В латентной фазе ВЭБ инфицирует В-клетки, а в продуктивной — клетки эпителия.* Поэтому интересно было бы исследовать эффект ВЭБ на уровень HLA I класса в эпителиальных клетках (Lodoen M. B., Lanier L. L., 2005).

В заключение следует отметить, что хрупкий баланс между иммунными механизмами хозяина и вирусными иммуносупрессорными механизмами приводит к длительному конфликту между вирусом и иммунной системой. НК-клетки и ЦТЛ — основные участники противовирусных реакций, поэтому многие вирусы приобрели механизмы, позволяющие избегать их распознавания этими клетками либо модулировать их активность. Существование широкого спектра вирусных иммуносупрессоров обуславливает большое значение иммуносупрессорных стратегий для внедрения и выживания многих вирусов. Обычная тактика модуляции активности НК-клеток включает: блокирование лигандов (таких как NKG2D) для активирующих рецепторов НК-клеток; имитирование медиаторов иммунной системы хозяина (таких как цитокины) и взаимодействие вирусных белков с ингибирующими рецепторами НК-клеток.

Вирусы эволюционировали вместе со своими хозяевами и приобрели гены, позволяющие им адаптироваться к изменяющейся иммунной системе. Вирусы содержат относительно небольшой набор генов, и их геном кодирует мало «лишних» белков. Поэтому обнаружение большого числа вирусных продуктов, нарушающих функции НК, подтверждают важную роль НК-клеток в противовирусном иммунитете.

## Литература

Авидность антител в диагностике инфекционных заболеваний : методические рекомендации. — Н. Новгород, 2004. — 14 с.

Акберова С. И., Еришов Ф. И., Мусаев-Галбинур П. И. [и др.]. Динамика интерферонового статуса у больных с герпетическими кератитами при лечении новым индуктором интерферона актиполом // Вестн. офтальмологии. — 2001. — № 1. — С. 33–35.

Вирусные инфекции у онкогематологических больных (патогенез, диагностика, клиника, профилактика и лечение) / под ред. К. М. Абдулкадырова. — СПб. : Роза мира, 2002. — 133 с.

Еришов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. — М. : Медицина, 1996. — 239 с.

Исаков В. А., Архипов Г. С., Аспель Ю. В. [и др.]. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза : руководство для врачей. — В. Новгород ; СПб., 1999. — 150 с.

Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса : руководство для врачей. — СПб. : Лань, 1998. — 205 с.

Кира Е. Ф. Пути повышения эффективности диагностики и лечения сексуально-трансмиссивных заболеваний в гинекологической практике // ЗППП. — 1996. — № 2. — С. 33–38.

Киселев О. И., Виноградская Г. Р., Стукова М. А. [и др.]. Герпесвирусные инфекции: лекарственные препараты и ПЦР-мониторинг терапии. — СПб., 1999. — 79 с.

Новик А. А., Цыган В. Н., Дулатова Н. Х. [и др.]. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции. — СПб., 2001. — 100 с.

Рахманова А. Г., Исаков В. А., Чайка Н. А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД : рекомендации для врачей. — Л., 1990. — 61 с.

Сухих Г. Т., Ванько Л. В., Кулаков В. И. Иммуитет и генитальный герпес. — Н. Новгород ; М. : НГМА, 1997. — 221 с.

Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты : руководство для врачей. — СПб. : НТФФ «Полисан», 1998. — 112 с.

Belyakov I. M., Isakov D., Zhu Q. [et al.]. A novel functional CTL avidity/activity compartmentalization to the site of mucosal immunization contributes to protection of macaques against simian/human immunodeficiency viral depletion of mucosal CD4<sup>+</sup> T cells // J. Immunol. — 2007, Jun 1; No 178 (11). — P. 7211–7221.

Belyakov I. M., Kuznetsov V. A., Kelsall B. [et al.]. Impact of vaccine-induced mucosal high-avidity CD8<sup>+</sup> CTLs in delay of AIDS viral dissemination from mucosa // Blood. — 2006, Apr 15; No 107 (8). — P. 3258–3264.

Masopust D., Choo D., Vezys V. [et al.]. Dynamic T cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium // J. Exp. Med. — 2010, Mar 15; No 207 (3). — P. 553–564.

Paludan S. R., Bowie A. G., Horan K. A. [et al.]. Recognition of herpesviruses by the innate immune system // Nat. Rev. Immunol. — 2011, Feb; No 11 (2). — P. 143–154.

Wakim L. M., Woodward-Davis A., Bevan M. J. Memory T cells persisting within the brain after local infection show functional adaptations to their tissue of residence // Proc. Nat. l Acad Sci USA. — 2010, Oct 19; No 107 (42). — P. 17872–17879.

West J. A., Gregory S. M., Sivaraman V. [et al]. Activation of plasmacytoid dendritic cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus // J. Virol. — 2011, Jan; No 85 (2). — P. 895–904. [Epub. 2010, Oct 27].

## Глава 4

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

#### 4.1. Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций

Диагноз ГИ подтверждается с помощью классического вирусо-выделения на чувствительных клеточных культурах, иммунофлюоресцентным и серологическим методами, проведением вульвокольпоцервикоскопии, использованием современных молекулярно-биологических методов (ПЦР, лигазной цепной реакции (ЛЦР), дот-гибридизации), что позволяет диагностировать все семейство ГВ, включая ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8. Показано, что у 76 % больных ГГ вызван ВПГ-2, а у 24 % — ВПГ-1. Причем ГГ как моноинфекция наблюдался лишь у 22–24 % больных.

Многие исследователи подчеркивают важную роль одновременного использования нескольких методов диагностики (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Исаков В. А., [и др.], 1999; Сельков С. А., 2001). В качестве скрининговых методов при диагностике ГВИ рекомендуется использовать ПЦР, ИФА и реакцию иммунной флюоресценции (РИФ), а в качестве подтверждающего — метод выделения вируса герпеса на чувствительных клеточных культурах (Башмакова М. А., Савичева А. М., 2000). Предлагаются и другие диагностические алгоритмы. Отношение разных авторов к конкретным методам и диагностическим алгоритмам неоднозначно. Для установления активности инфекционного процесса, наличия рецидивов и хронической стадии болезни возможно использовать следующий алгоритм исследований (Долгих Т. И., 2005):

1) принимать во внимание особенности формирования иммунного ответа у пациентов различных групп;

2) учитывать диагностически значимую динамику (нарастание показателей на 2—3 порядка), если это позволяет временной фактор и не требуется оперативной диагностики;

3) использовать комплекс лабораторных тестов в зависимости от цели и задачи исследования, включая (особенно в случае необходимости быстрой диагностики врожденной инфекции) выявление антител класса IgA, низкоавидных IgG (при первичном выявлении) и IgG в спинномозговой жидкости (при поражении ЦНС);

4) исключать сочетанное инфицирование (прежде всего активное течение ЦМВИ и простого герпеса);

5) определять у беременных наличие факторов риска инфицирования плода.

В подразд. 4.7 приводим **рекомендации по сбору и транспортировке образцов клинического материала**, в том числе методом ПЦР.

Лабораторные методы диагностики ГВИ в настоящее время применяют только в тех случаях, когда необходимо уточнить этиологию или оценить динамику заболевания. Наиболее часто уточнение этиологии заболевания требуется при поражении органа зрения (увеит, конъюнктивит и кератоконъюнктивит), ЦНС (серозный энцефалит и менингит) и половых органов (наружные половые органы, цервицит, уретрит), так как не только ГВ, но и довольно большое число других вирусов вызывают острые и рецидивирующие заболевания этих органов. Важно лабораторно обследовать пациентов на ГВ при наличии неблагоприятного акушерского анамнеза, при подозрении на микст-инфекции, пациентов со вторичной иммунологической недостаточностью различного генеза, особенно при наличии лимфаденопатии, длительной лихорадки. В подобных случаях ошибка при выборе этиопатогенетических препаратов и их доз зачастую приводит к серьезным негативным последствиям. Лабораторный контроль за течением герпесвирусных заболеваний необходим при диссеминации процесса, у беременных женщин. В этих случаях малоинформативными окажутся методы определения титров противогерпетических антител, которые часто являются косвенным свидетельством активности процесса и специфического иммунного ответа, в то время как для уточнения этиологии, стадии и течения инфекционного процесса врачи должны располагать сведениями о наличии или отсутствии самих ГВ или их антигенов (табл. 12).

Вирусологический метод является «золотым стандартом» в диагностике ГВИ. Отличительной особенностью данного метода является высокая степень достоверности полученных результатов, а также высокая чувствительность (85—100 %) и специфичность (100 %), возможность получения чистой культуры возбудителя для

**Современные методы лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций человека**

Метод диагностики	Чувствительность, %	Специфичность, %	Время выполнения	Цель исследования — определение
Культивирование вируса ПЦР (реакция полимеризации цепей вирусной ДНК) Выявление антигенов (иммунофлуоресцентный, иммунопероксидазный, иммуноферментный)	80—100	100	5—10 дней	Тип вируса
	95	100	1 день	Тип вируса
	70—75	90	2 ч	Фаза процесса

его дальнейшего изучения, в частности, испытания чувствительности к антивирусным препаратам; недостатком — длительность проведения (от 2 до 14 сут). Этот метод недоступен большинству медицинских учреждений, так как культивирование с использованием клеточных культур является процессом трудоемким, дорогостоящим, требующим высокой квалификации персонала. Чувствительность метода зависит от времени, прошедшего с момента забора материала до посева; качества забора материала, условий транспортировки; качества используемых сред и реагентов. Все вышеизложенное обусловило необходимость поиска новых доступных методов диагностики.

В исследованиях при вирусологическом обследовании 52 больных в период рецидива простого герпеса ВПГ был выделен на чувствительной культуре клеток *Vero* в 46 случаях (88,4 %). В зараженных культурах наблюдалась характерная для ВПГ картина цитопатического действия — образование многоядерных гигантских клеток или скопление округлых и увеличенных в размере клеток в виде гроздьев. В 52,1 % случаев уже к 16—24 ч после заражения можно было обнаружить очаги цитопатического действия вируса. К 48—72 ч инкубации зараженных культур процент материалов, вызывающих специфическую деструкцию клеток, увеличился до 87 %. И лишь в 13 % случаев положительные результаты были выявлены через 96 ч после заражения и более или при повторном пассировании (Исаков В. А. [и др.], 1993).

В настоящее время применяется ускоренный вирусологический метод выявления вируса. Сущность метода заключается в том, что материал, полученный от больных, культивируют совместно с культурой клеток *Vero* в течение 24 ч, после чего клетки культуры фиксируют в холодном ацетоне. Далее проводят выявление антигенов вируса в реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ). На

фиксированные препараты наносят моноклональные антитела (МКА) к ВПГ. Затем препараты инкубируют во влажной камере в течение 1 ч при температуре 37 °С и промывают проточной водой. После промывки на препараты наслаивают антивидовой конъюгат — меченные ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) антитела против иммуноглобулинов мыши — и помещают в камеру на 30 мин при температуре 37 °С. Окрашенные препараты исследуют с помощью люминесцентного микроскопа. При микроскопии определяют вирусспецифические включения в виде образований с зеленой или желто-зеленой флюоресценцией в ядре и/или цитоплазме эпителиальных клеток. Включения могут иметь зернистую, гомогенную или смешанную структуру. Ценность данного метода состоит в том, что он позволяет выбрать антивирусный препарат для лечения ГИ и оценить эффективность противовирусной терапии через 1,5–2 мес. после окончания лечения. Результаты лабораторного обследования устанавливаются в течение двух суток.

Самыми первыми методами диагностики ГВИ являлись методы *прямой цитологической индикации* ГВ в клетках. При наличии вируса в пораженных тканях цитологический метод позволяет обнаружить гигантские округлые многоядерные клетки со специфическими внутриядерными включениями, при ЦМВ — гигантские, округлые клетки с ядром, занимающим почти всю цитоплазму, увеличенным за счет гомогенного включения («совиный глаз»). Показаниями для проведения цитологического метода исследования ГИ являются бессимптомное течение, а также острая фаза заболевания. Простота метода привлекает к нему исследователей до настоящего времени, однако большинство авторов признают его несовершенным и ненадежным. Недостатком метода является невозможность дифференцирования первичной инфекции от рецидивирующей, а также уточнения типа ВПГ, являющегося причиной заболевания. Кроме того, чувствительность и специфичность метода не превышают 75 % по сравнению с методом выделения вируса в культурах тканей и зависят от получения достаточного количества клеток для исследования, т. е. правильного забора материала (Алимбарова Л. М., Гарев М. М., 2004).

Широко используемые в настоящее время *иммуноморфологические* методы основаны на обнаружении антигенных субстанций в тканях путем обработки препаратов специфическими антителами, мечеными флюоресцентом либо ферментом (Полак Дж., Норден Ван, 1986). Теоретически иммунофлюоресцирующие и иммуноферментные методы, как и все реакции антиген—антитело, должны быть высоко специфичны. Однако на практике достоверность результата зависит в значительной мере от качества специальных реагентов —



специфических антител-конъюгированных иммуноглобулинов, выпускаемых разными фирмами.

*Иммунофлюоресцентный метод* основан на обнаружении светящихся комплексов антигена возбудителя (липолисахарида или основного белка наружной мембраны) со специфическими антителами с использованием люминесцентного микроскопа. При люминесцентной микроскопии вирусы герпеса имеют специфическое интенсивное изумрудно-зеленое свечение. Антиген вируса может быть обнаружен только в ядре, в ядре и цитоплазме неизмененных клеток. Многие авторы считают положительным результат внутриклеточной флюоресценции при наличии не менее трех светящихся антигенсодержащих клеток. Достоинствами РИФ являются невысокая стоимость, высокая специфичность (90 %) и чувствительность (55–75 %), быстрота получения результатов (в пределах 2 ч), а недостатками — зависимость результатов от качества забора материала, стадии заболевания и квалификации врача-вирусолога.

Часто в практической работе используется метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с поликлональными или моноклональными антителами против ВПГ-1 и ВПГ-2. Метод ПИФ достаточно легко воспроизводим в обычной клинической лаборатории, не является дорогостоящим, чувствительность его выше 80 %, специфичность 90–95 %. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляли наличие цитоплазматических включений, морфологические особенности, процент инфицированных клеток в мазках-соскобах из уретры, цервикального канала, шейки матки, прямой кишки.

Метод ПИФ дает представление о морфологических свойствах клеток и изменении локализации антигенов ВПГ. Кроме прямых признаков поражения клеток вирусами герпеса (обнаружение специфического свечения), имеются косвенные признаки герпетической инфекции по данным ПИФ:

- а) агрегация ядерного вещества, отслаивание кариолеммы;
- б) наличие так называемых «ядер-дырок», когда от ядра клетки остается только одна кариолемма;
- в) наличие внутриядерных включений — телец Каудри.

При постановке ПИФ врач получает не только качественную, но и количественную оценку состояния инфицированных клеток, что используется для оценки эффективности проводимой противовирусной терапии АЦ.

Так, 80 больных простым ГГ обследованы методом ПИФ в динамике (Исаков В. А. [и др.], 1993; 1999). Показано, что если до лечения АЦ в мазках 88 % больных был высокий процент инфицированных клеток (50–75 % и выше), то после одного курса АЦ в мазках 44 % больных выявлялись здоровые клетки, в 31 % случаев отмече-



ны единичные инфицированные клетки и у 25 % больных было до 10 % инфицированных клеток (табл. 13).

Таблица 13

**Содержание инфицированных клеток в мазках (реакция ПИФ) больных генитальным герпесом, леченных ацикловиром**

Периоды болезни	Процентное содержание в мазках					
	инфицированных клеток					нормаль- ных клеток
	более 75 %	50—75 %	40—50 %	10 %	единичные клетки в п./зр.	
Рецидив (до лечения), %	25* (20)	63 (50)	12 (10)	—	—	—
Ремиссия (после лечения), %	—	—	—	25 (20)	31 (25)	44 (35)

\* Относительные проценты (%) и абсолютные (в скобках) показатели.

Используя многие годы ПИФ и метод дот-гибридизации, мы отметили почти в 100 % случаев совпадение результатов исследования. С помощью дот-гибридизации и ПЦР мы уточняли (типировали) ВПГ-1 и ВПГ-2 инфекции, оценивали эффективность лечения. Следует отметить, что для повышения надежности диагностики ГГ, особенно в случаях наличия субклинических и маломанифестных форм герпеса, рекомендуется использовать в работе 2—3 метода лабораторной диагностики, особенно при обследовании беременных, женщин с неблагоприятным акушерским анамнезом, лиц с неуточненным гинекологическим диагнозом.

Другим методом, позволяющим выявить антигены вируса герпеса, является *иммуноферментный анализ* (ИФА). Данный метод определяет антигены с помощью антител, меченных ферментом. Преимуществом ИФА по сравнению с РИФ являются: большая степень чувствительности, стандартизация и автоматизация исследований, снижение частоты субъективных ошибок, связанных с квалификацией врача-лаборанта. Чувствительность метода составляет 70—80 %. Важную роль для диагностики стадии ГИ имеет определение противовирусных антител. Метод ИФА позволяет определить вирусные антитела классов IgG, IgA, IgM в сыворотке крови. Простота, высокая специфичность и чувствительность (Мальцева Н. Н., 1987; Эбралидзе Л. К., 1989), а также невысокая стоимость этого метода и возможность определения стадии заболевания сделали его наиболее распространенным в диагностике ГИ. Недостатком метода является возможность получения ложноположительных результатов за счет перекрестных реакций с нормальными антителами.

Степень выраженности клинических проявлений инфекции может зависеть от количества возбудителя. К примеру, лечение СПИДа

в настоящее время проводится в зависимости от уровня так называемой вирусной нагрузки. Возможность оценить этот уровень дает количественная ПЦР. Но из-за высокой стоимости данного метода он пока не может широко использоваться. Иммуноферментный анализ остается и в этом случае незаменимым методом. Информативность зависит от формы инфекции (первичная, рецидивирующая), состояния иммунореактивности организма больного, длительности заболевания, проведенной терапии и т. д. После внедрения вируса герпеса в организм человека начинается синтез специфических иммуноглобулинов класса М (IgM), которые определяются на 4–6-й день после инфицирования и достигают максимального значения к 15–20 сут. С 10–14 сут. начинается продукция специфических IgG, несколько позднее — IgA. В организме человека IgM и IgA сохраняются недолго (1–3 мес.), IgG — в течение всей жизни. Диагностическое значение при первичной ГИ имеет выявление IgM и/или четырехкратное увеличение титров специфических иммуноглобулинов G (IgG) в парных сыворотках крови, полученных с интервалом в 14–21 день. Рецидивирующий герпес обычно протекает на фоне высоких показателей IgG, свидетельствующих о постоянной антигенной стимуляции организма больного. Нередко диагностика активной фазы инфекции по четырехкратному приросту титра IgG вызывает затруднения, поскольку титр IgG антител может увеличиваться достаточно быстро (в течение 1–2 сут.) после проявления симптомов заболевания (Gray J. J. [et al.], 1992). В случае обнаружения IgG антител любого уровня рекомендуется тестировать сыворотки на IgM антитела, особенно к ЦМВ.

При герпесе формируется так называемый нестерильный иммунитет, который отражает инфицированность организма, а не защищенность от инфекции. В то же время показана связь между уровнем вируснейтрализующих антител в крови к ГВ и вирусемией, доказательством которой служит выделение из крови больных ГВ в системе культуры ткани (Баринский И. Ф. [и др.], 1986). Инфекции, вызываемые ВПГ, ЦМВ и ВЭБ, относятся к *инфекциям с нетипичной динамикой антителообразования* (когда наличие IgM не является достоверным и достаточным признаком для дифференциации стадий заболевания). В то же время появление IgM является признаком первичного инфицирования или обострения латентно протекающей инфекции. Иногда антитела к ГВ класса М могут циркулировать в крови более 3 мес. (до нескольких лет). Этот феномен связывают с нарушением иммунитета у лиц с ГИ. С другой стороны, у иммуноскомпрометированных пациентов при рецидивах ГИ антитела к вирусу (как IgM, так IgG) могут не выявляться. Ложноотрицательный ответ на анти-ВПГ IgM может быть у новорожденных. При отсут-

ствии IgM антител критерием тяжести заболевания могут служить уровни IgG антител, особенно при герпесе. Схематически интерпретация результатов исследования сывороток на антитела к ВПГ-1, ВПГ-2 может быть представлена следующим образом: низкий и средний уровень IgG антител — ремиссия, высокий уровень — обострение (см. табл. 18). Если в сыворотках обнаружены высокие уровни IgG-антител к ГВ, то рекомендуется дополнительно тестировать их методом ПЦР, который достоверно указывает на присутствие вируса в организме (Вашукова С. С., Макарова Н. Г., 2004).

Все вышеперечисленное свидетельствует о сложности клинической трактовки полученных результатов. Тем не менее серологическое обследование необходимо проводить, и делать это надо методом «парных» сывороток (с интервалом 2–3 нед.), несмотря на то что чаще серологическая диагностика ГИ имеет второстепенное значение.

Отмечено, что 20 % больных ВПГ-2 не имеют симптомов болезни вообще, а у 60 % лиц есть признаки, которые не принимаются врачом и самими больными за герпес (нетипичные проявления) (Ashley R. L. [et al.], 1999). Обе эти группы рискуют заразить своих партнеров. Специфические IgM не могут быть использованы в качестве достоверного маркера для диагностики острой и, особенно, первичной инфекции, так как IgM к ВПГ могут формироваться как при первичном инфицировании, так и при реинфекции и реактивации вируса, но в то же время они способны вырабатываться в достаточном для диагностики количестве только у 30 % больных. Специфические IgA также могут присутствовать в сыворотке периферической крови через 2–3,5 года с момента зарегистрированной сероконверсии (Gutierrez J. [et al.], 1997).

При определении IgM антител можно получить ложноотрицательные результаты, поскольку данные антитела могут вообще не образовываться или присутствовать в количествах, недостаточных для диагностики.

*Ложноотрицательные результаты* могут быть вызваны следующими причинами:

1) длительная персистенция IgM антител или их присутствие могут быть не связаны с инфекцией (Grazia M. [et al.], 1991);

2) IgM антитела могут определяться при реактивации инфекции или при вторичной инфекции, например ВИЧ (De Ory F. [et al.], 1993; Ward K. N. [et al.], 1993);

3) различные вирусы могут иметь общие эпитопы (например, ВПГ и ВВО), что приводит к возникновению перекрестных реакций.

Таким образом, для подтверждения ГИ в диагностически сложных случаях необходимо комплексное вирусологическое обследо-

ние больных, включающее выделение вируса в культуре тканей, обнаружение вирусспецифического антигена и анализ серологических показателей в динамике. В то же время постановка диагноза ГИ только на основании серологического исследования может повлечь за собой диагностическую ошибку. Определение серологических маркеров при ГВИ не может служить специфическим тестом для дифференциации первичной инфекции и реактивации. Единственным способом, позволяющим сразу и достоверно диагностировать первичную инфекцию, является определение индекса авидности специфических антител. Для того чтобы установить точный момент инфицирования и разграничить первичную инфекцию, реинфекцию и реактивацию инфекционного процесса, в 1988 г. был предложен тест на определение авидности IgG антител (Inoue S. [et al.], 1984).

Следует различать два понятия: аффинность (или аффинитет) и авидность (или авидитет) антител. Аффинность — это степень специфического сродства активного центра к антигенной детерминанте; авидность (или функциональная аффинность) — это прочность связи между антителом и антигеном. Величина авидности зависит от аффинности специфических антител (чем выше аффинность, тем выше авидность) и количества связывающих центров (Методические рекомендации, 2004). Известно, что первичный иммунный ответ на первую встречу с антигеном начинается с продукции иммуноглобулинов класса М (IgM). Специфические IgG появляются позже, они сменяют ранние антитела IgM и накапливаются в организме в больших количествах.

Под воздействием антигена происходит процесс отбора и стимуляции В-клеток, что приводит к увеличению аффинности IgG антител, низкой после первого контакта с антигеном и возрастающей в течение последующих недель или месяцев. В связи с соматическими мутациями в генах, кодирующих переменные участки IgG, возрастает прочность связывания в комплементарных участках антигенов и антител. Через месяц после инфицирования переменные участки антител становятся более специфичными по отношению к антигену, и аффинность IgG антител возрастает. Этот процесс называется созреванием антител. Высокоаффинные антитела долго присутствуют в организме, обеспечивая развитие быстрого вторичного иммунного ответа при повторном контакте с возбудителем (Steele E. J., 1990; Thomas H. I. J. [et al.], 1991).

Уровень авидности пропорционален дозе и природе антигена, а также индивидуальному уровню соматических мутаций. Низкие дозы антигена способствуют более быстрому возрастанию авидности, а высокие дозы — более медленному. Следовательно, низкоавидные антитела синтезируются в течение первой стадии инфек-

ции, когда содержание антигенов обычно высокое (Thomas H. I. J. [et al.], 1991).

С возрастом эффективность селекции специфических антител падает и процесс созревания антител замедляется, в связи с чем у людей старше 60—65 лет понижается устойчивость к инфекциям и снижается эффект от вакцинации (Ashley R. L. [et al.], 1999). Авидность специфических IgG при серодиагностике возбудителей инфекционных заболеваний определяют различными методами: агглютинацией, радиоиммунным методом, РСК, ИФА, электроблоттингом и электрофорезом.

Чаще определяют показатель индекса авидности при помощи ИФА. Суть метода заключается в следующем. В процессе инкубации образцов сыворотки крови с адсорбированными на планшете антигенами образуются иммунные комплексы. После промывания планшета в часть лунок добавляют раствор, который способствует удалению «ранних» IgG с низкой авидностью (денатурирующий агент). После внесения конъюгата контролируют его связывание с комплексом антиген—антитело с помощью раствора хромогена. После остановки ферментативной реакции измеряют спектрофотометром оптическое поглощение окрашенного раствора. Наличие в исследуемом образце вирусспецифических IgG антител с низкой авидностью определяется по снижению интенсивности окрашивания в сравнении с лунками, обработанными раствором сравнения (Методические рекомендации, 2004). В качестве денатурирующего вещества используют диэтиламид, тиоционат калия, глютаральдегид, мочевины. Показано, что обработка 8М раствором мочевины является самым простым методом измерения авидности IgG (Meurman O. [et al.], 1992; Schoub B. D. [et al.], 1992), однако этот метод менее чувствителен, чем метод с применением диэтиламина, так как он не позволяет определять низкоавидные антитела спустя 3 мес. после первичного инфицирования (Thomas H. I. J. [et al.], 1992; 1993).

*Индекс авидности* (ИА) антител сывороток рассчитывают по формуле:

$$\text{ИА} = \text{ОП}_1 \times 100 / \text{ОП}_2,$$

где ОП<sub>1</sub> — оптическая плотность в лунках с антигенами после обработки денатурирующим агентом; ОП<sub>2</sub> — оптическая плотность в лунках с той же сывороткой после обработки раствором сравнения.

Выявление в испытуемой сыворотке антител с ИА ниже 30—50 % (у разных производителей) указывает на свежую первичную инфекцию. Показатель ИА, равный или превышающий 50 %, свидетельствует о присутствии в сыворотке высокоавидных антител — маркеров перенесенной в прошлом инфекции. Показатель

авидности антител в пределах 31—49 % может говорить о поздней стадии первичной инфекции или недавно перенесенной инфекции (ранняя паст-инфекция) только при условии выявления высоких концентраций антител. Интерпретировать результаты определения ИА необходимо в строгом соответствии с рекомендациями фирмы-производителя, так как величина ИА для одной и той же стадии заболевания может колебаться в широких пределах, в зависимости от способа разрушения иммунного комплекса и природы используемого денатуранта.

Таким образом, если в исследуемой сыворотке крови при наличии или отсутствии IgM обнаруживаются IgG с низкой авидностью, это свидетельствует о первичной (недавней) инфекции. Присутствие высокоавидных антител IgG указывает на вторичный иммунный ответ в случае попадания возбудителя в организм или обострения (реактивации) заболевания. Тест на авидность прост в исполнении, доступен для большинства иммунологических лабораторий (Эбралидзе Л. К. [и др.], 2004).

В табл. 14—20 представлены основные методы лабораторной диагностики ГВИ, а также рекомендованы биологические материалы, которые исследуются при выделении ВПГ с учетом локализации герпетических поражений (см. табл. 15). В табл. 14 дан перечень основных и вспомогательных методов лабораторной диагностики генерализованных форм герпеса.

*Таблица 14*

**Методы лабораторной диагностики  
герпетической инфекции**

Основные методы, направленные на выделение ВПГ или обнаружение вирусных частиц и/или их компонентов	Вспомогательные методы, направленные на выявление антител к ВПГ в биологических жидкостях организма человека
Выделение ВПГ на чувствительных культурах клеток и животных. Прямая и иммунная электронная микроскопия. Прямой и непрямой варианты МФА. ИФА. Молекулярно-биологические методы. Реакция агглютинации латекса	Реакция нейтрализации. РСК. Определение антител к неструктурным белкам ВПГ-1, ВПГ-2. Определение низкоавидных антител

Для диагностики инфекционного мононуклеоза (инфекции, вызванной ВЭБ) используют вирусологические, молекулярно-биологические и серологические методы, реакцию Пауля Буннеля с эритроцитами барана (диагностический титр 1 : 28 и выше) при однократном исследовании сыворотки крови либо четырехкратный

Таблица 15

**Материалы, исследуемые при выделении ВПГ в зависимости  
от локализации герпетических поражений**

Локализация поражений	Содержимое везикул	Соскоб клеток				СМЖ	Аспират из бронхов	Биоптат	Кровь
		1	2	3	4				
Кожа	+								+
Глаза			+						+
Гениталии	+			+					+
Анус	+				+				+
Рот	+	+							+
ЦНС	+					+		+	+
Легкие		+					+		+
Печень								+	+
Врожденный герпес	+	+	+				+		+

*Обозначения:* соскоб клеток: 1 — со слизистой оболочки полости рта, зева; 2 — с конъюнктивы; 3 — со слизистой влагалища, шейки матки; 4 — со слизистой прямой кишки.

Таблица 16

**Методы лабораторной диагностики  
цитомегаловирусной инфекции**

Метод	Время, необходимое для получения результатов	Примечания
<i>Вирусологический</i>		
Электронная микроскопия.	3 ч	Малодоступен
Выделение вируса в культуре клеток (ЦПД)	4—20 сут	Стандартный
Иммунофлюоресцентное окрашивание ранних АГ с применением моноклональных антител	2—4 сут	Медленный
Цитологический	6 ч	Менее специфичный
	2—3 ч	Менее специфичный
<i>Серологический</i>		
РСК	2 сут	Стандартный
РГА	1 сут	Трудоемкий
РИФ	6 ч	Простой, специфичный
НРИФ	6 ч	Сложный
ИФА (IgM, IgG)	6 ч	Быстрый, простой
Иммуноблот	6 ч	Дорогостоящий
<i>Молекулярно-биологический</i>		
МГ	5—7 сут	Дорогостоящий, трудоемкий
ПЦР	3 ч	Дорогостоящий

*Обозначения:* РГА — реакция гемагглютинации; НРИФ — непрямая реакция иммунофлюоресценции; РИФ — реакция иммунофлюоресценции.



Таблица 17

**Методы диагностики вируса опоясывающего герпеса**

Метод диагностики	Лабораторные методики
<i>Непрямой</i>	
Выделение	Культура ткани, куриные эмбрионы, лабораторные животные, совместное культивирование с пермиссивными клетками или вирусами-помощниками
Идентификация изолятов	Реакция нейтрализации, РСК, ИФ, ПИЭФ, реакция изолятов преципитации, агглютинации, ИФ
<i>Прямой</i>	
Цитология	Мазки: цветовая иммунофлуоресценция
Гистология	Патоморфология клетки
Структура	Эмбриональная микроскопия, иммуноэлектронная микроскопия
Определение антигенов	ИФ, ПИЭФ, РИА, ИФА
Определение местной выработки антител	IgM, IgG, IgA: ИФА, РИА
Молекулярно-биологические подходы	Молекулярная гибридизация, ПЦР

Обозначения: ИФ — иммунофлуоресценция; ПИЭФ — прямой иммуноэлектрофорез; РИА — реакция иммунной агглютинации.

Таблица 18

**Лабораторная диагностики инфекции, вызываемой вирусом опоясывающего герпеса**

Диагностические проблемы	Методы	Ожидаемые результаты
Острая первичная инфекция	1	Обнаружение VZV через 2 ч
	2	Уровень антител растет медленно
	3	Присутствуют через 3 сут после инфекции
Острая реактивированная инфекция	1	Обнаружение VZV через 2 ч
	2	Уровень антител растет медленно
	4	Присутствуют через 4 сут после появления высыпаний

Обозначения: 1 — определение ВВЗ (VZV) в жидкости везикул ВИЭФ; 2 — серология: РСК, ИФА, направленные на выявление IgG; 3 — серология: ИФА, направленный на выявление IgM; 4 — серология: ИФА, направленный на выявление IgA, IgM.

Таблица 19

**Методы индикации иммунного ответа инфекции, обусловленной вирусом опоясывающего герпеса**

Подход	Метод
Обнаружение повышения титра антител во вторых сыворотках	РСК, РТГА, РПГА, реакция нейтрализации, ИФ, РИА, ИФА
Обнаружение IgM, IgA, классспецифических антител в первой пробе сыворотки	ИФА, ИФ, РИА, латекс-агглютинация

Обозначения: РПГА — реакция пассивной гемагглютинации.

**Интерпретация серологических данных  
с ВЭБ-ассоциированными заболеваниями\***

Оценка серологических данных при типичном течении инфекции	Маркеры ВЭБ-инфекции		
	VCA—IgM	EA—IgG	EBNA—IgG
Инкубационный период или отсутствие инфицирования	—	—	—
Очень ранняя первичная инфекция	+	—	—
Ранняя первичная инфекция	+	+	—
Поздняя первичная инфекция	+/-	+	+/- (ОП < 0,5)
Атипичная первичная инфекция	—	—	+ (ОП < 0,5)
Хроническая инфекция	+/-	+	—
Ранняя паст-инфекция	—	+	+
Поздняя паст-инфекция	—	—	+
Реактивация	+	+	+ (ОП > 0,5)
Атипичная реактивация	—	+	+ (ОП > 0,5)

\* ЗАО «Вектор-БЕСТ». Инструкция по применению (2004).

Обозначения: EA — ранний антиген; EBNA — ядерный антиген; VCA — капсидный антиген; ОП — оптическая плотность; «—» — отсутствие антител; «+/-» — вероятное присутствие антител; «+» — присутствие антител.

прирост антител при обследовании парных сывороток. Используют реакцию Гоффа — Бауэра со взвесью 4 % формализированных эритроцитов лошади. Результат учитывают через 2 мин, при инфекционном мононуклеозе реакция высокоспецифична.

В настоящее время разработан метод ИФА диагностики инфекционного мононуклеоза. При этом антитела классов IgG и IgM в сыворотке больного определяют путем ее инкубации с лимфобластами, зараженными ВЭБ, с последующей обработкой флюоресцирующими антителами. В остром периоде заболевания антитела к вирусному капсидному антигену определяются в титре 1 : 160 и выше.

Серологическая диагностика ВЭБ-инфекции представляет определенные трудности, она основана на выявлении специфических антител к нескольким антигенам вируса, однако не существует единого надежного теста, позволяющего получать достоверную информацию для постановки окончательного диагноза.

На ранних стадиях развития инфекции в образцах сыворотки крови пациента обнаруживаются IgM и IgG к нуклеарному антигену (IgM-VCA и IgG-VCA). Активная фаза инфекционного мононуклеоза также характеризуется продукцией низкоавидных антител IgG к VCA и в большинстве случаев наличием IgG, специфичных к комплексу ранних антигенов. IgM антитела к нуклеарному антигену (EBNA) могут служить индикатором острой инфекции, однако ряд авторов отмечает частое возникновение ложноположительных реакций вследст-

вие неспецифической реактивности. Показано, что антитела к ядерному белку EBNA-1 p72 являются маркерами только паст-инфекции.

Появление IgM анти-VCA антител может происходить с опозданием или вообще не происходить. С другой стороны, IgM анти-VCA могут выявляться в течение нескольких месяцев после первичного инфицирования, повторно появляться при реактивации инфекции, а также при мононуклеозах иной этиологии (ЦМВ, токсоплазмоз, гепатит А, ВИЧ). Эффективность определения avidности IgG к VCA антигену ВЭБ была показана в работах ряда авторов (De Ory F. [et al.], 1993; Gray J. J. [et al.], 1992).

Возможны варианты интерпретации результатов серологического обследования больных с ВЭБ-инфекцией с учетом качественных характеристик тест-систем других фирм-изготовителей (см. табл. 20).

При использовании ряда импортных коммерческих тест-систем ИФА можно выявить: антитела к антигенам оболочки ВЭБ; антитела к раннему антигену ВЭБ; общие антитела к раннему антигену ВЭБ, определяющиеся в острой фазе заболевания в ядре и в цитоплазме клетки, ограниченные антитела к раннему ВЭБ, определяющиеся в острой фазе заболевания в ядре и в цитоплазме клетки; ограниченные антитела к раннему антигену ВЭБ, определяющиеся в разгар заболевания только в цитоплазме клетки, и антитела к ядерному антигену ВЭБ. Использование данных тест-систем позволяет проводить дифференциальную диагностику ряда заболеваний, связанных с ВЭБ (Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В., 1999).

После положительного результата ИФА, выявившего антитела к ВЭБ, ставят подтверждающую реакцию иммуноблотинга, в которой определяют наличие антител к отдельным маркерным белкам ВЭБ (р — протеины): p23, p54, p72 (наличие этого белка указывает на возможность размножения ВЭБ), p138 и др. Указанные выше лабораторные методы используют и для контроля эффективности лечения. Приведем пример диагностики инфекции, связанной с ВЭБ.

Больная Ц., 49 лет, страдает системной красной волчанкой (СКВ) с поражением органов дыхания, мочевыделительной системы и опорно-двигательного аппарата. При поступлении в стационар имелась клиника простого герпеса губ, быстро наступила ремиссия после приема ацикловира по 200 мг 5 раз в день в течение 5 дней, клиническая ремиссия по поводу СКВ, улучшение гематологических показателей. Однако больная продолжала лихорадить, несмотря на проводимую антибактериальную и антимикотическую терапию. Посевы крови, мочи, мокроты стерильны. После консультации с инфекционистом больная обследована се-

рологически на герпесвирусные инфекции. Результаты обследования от 05.12.1998 г.: анти-CMV IgM — 182 % (норма — до 100 %), анти-CMV IgG — 3,3 ЕД/мл (норма 1–20 ЕД/мл), анти-HSV 1-го и 2-го типов (суммарно) — 342 % (норма 100–400 %). Иммуноблот с ВЭБ: p23 +/+, p54 +/+, p138 +/+, p72 +/+, IgG+, IgM+.

Заключение: обострение процесса, обусловленного ВЭБ. Рекомендованы противогерпетические, иммуномодулирующие и антиоксидантные препараты.

После проведенной терапии повторное лабораторное обследование на герпесвирусы проведено 25.12.1998 г. Результаты исследования: анти-CMV IgM — 136 %, анти-CMV IgG — 4,5 ЕД/мл, анти-HSV 1-го и 2-го типов — 367 %, иммуноблот с ВЭБ: p23 +/+, p54 +/+, p138 –/–, p72 +/-, IgG+, IgM+. Заключение: реакция положительная, обострение инфекции ВЭБ. Большой произведена коррекция проводимой терапии.

В настоящее время широко используются *молекулярно-биологические методы*, основанные на амплификации ДНК (метод ПЦР). В то время как ПИФ, ИФА и другие методы ориентированы на выявление микроорганизма на основании его фенотипических признаков (продуцирования антигенов), проявление которых зависит от экспрессии генов, молекулярно-биологические технологии позволяют определить непосредственно генотипическую принадлежность бактерии или вируса. Основные достоинства молекулярно-биологических методов — высокая чувствительность (90–98 %) и специфичность (90–100 %). По мнению некоторых исследователей, метод ПЦР сходен по чувствительности с ИФА и более чувствителен, чем заражение клеточной культуры. Надо отметить, что на качество диагностики влияет не только метод, но и правильность забора материала. Она важна и имеет свои особенности при иммуноморфологических и молекулярно-биологических методах исследования (Алимбарова Л. М., Гараев М. М., 2004). Однако не все авторы считают методы, основанные на выявлении ДНК-возбудителя, идеальными. Остаются неучтенными ошибки, связанные с возможным присутствием в пробе от больного ингибиторов ДНК-полимеразы или с нарушением условий забора и хранения материала и др. (Бойцов А. Г. [и др.], 2000).

Так, при ПЦР-диагностике вирусно-бактериальных инфекций урогенитального тракта необходимо проводить оценку полученных положительных результатов с учетом анамнеза, наличия (или отсутствия) конкретных клинических симптомов болезни. Если с помощью ПЦР выявлены хламидии, то с большой вероятностью можно

говорить об инфицировании и решать соответствующим образом вопросы терапии. В случае обнаружения микоплазм (уреаплазм), являющихся условно-патогенными микроорганизмами, для подтверждения диагноза требуется провести дополнительно культуральные исследования, т. е. посев материала от больного на чувствительные клеточные культуры. Только при получении положительных результатов при культуральном анализе можно говорить о лабораторном подтверждении диагноза микоплазмоза. Этот же метод позволит при необходимости определить и чувствительность выделенных микоплазм к часто используемым лекарственным формам (антибиотикам, фторхинолонам и пр.).

Возможно одномоментное инфицирование несколькими вирусами семейства *Herpesviridae*. Нередко мы выявляли инфицирование одного пациента вирусами ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ (Исаков В. А. [и др.], 1993). Значительно чаще инфицированы несколькими вирусами герпеса были пациенты с клинико-лабораторными проявлениями вторичных ИДС (больные онкогематологические, онкологические, ВИЧ-инфицированные). Так, показано, что прогрессирующие при ВИЧ-инфекции клинико-иммунологические нарушения сопровождаются увеличением числа выявляемых методом молекулярной гибридизации герпесвирусов. При этом прогностически наиболее значимым можно считать комплексное одномоментное выявление ДНК ВПГ-1, ЦМВ и ВГЧ-6 типов (Борисова В. В., 1995; Исаков В. А. [и др.], 1999).

Выделение ДНК из биологического материала проводят согласно инструкциям к наборам выделения, которые рекомендуются производителями диагностических тест-систем для ПЦР, предназначенных для выявления вирусной ДНК. В настоящее время производители диагностических тест-систем для ПЦР анализа производят и наборы выделения ДНК/РНК.

До некоторого времени учет результатов ПЦР осуществляли только с помощью гель-электрофореза, что затрудняло полноценную интеграцию метода ПЦР в инфраструктуру диагностической лаборатории из-за риска контаминации продуктами амплификации. Однако ситуация принципиально изменилась с появлением модификации метода ПЦР, позволяющей совместить амплификацию с одновременной детекцией накопления ее продуктов непосредственно в процессе реакции, не прибегая к их извлечению из пробирок. Такая модификация ПЦР за рубежом получила название *Real-Time PCR*, или ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Отличительными чертами данного метода, в отличие от классической ПЦР, является возможность количественного определения ДНК/РНК инфекционных агентов в исследуемом материале, отсутствие стадии электрофореза, менее

строгие требования к организации ПЦР-лаборатории и автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов.

Отсутствие стадии электрофореза позволяет минимизировать риск контаминации продуктами ПЦР и таким образом резко уменьшить число ложноположительных результатов. Поскольку регистрация результатов проводится непосредственно в процессе ПЦР, весь анализ можно проводить в одной-двух комнатах лаборатории и нет необходимости в отдельном помещении для детекции продуктов реакции.

В нашей стране уже разработаны тест-системы на основе ПЦР-РВ и налажено их серийное производство. Тест-системы производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора с торговой маркой «Амплисенс» для выявления возбудителей ИППП прошли государственную регистрацию и получили регистрационные удостоверения Росздравнадзора. Тест-системы для выявления ДНК герпесвирусов выпускают различные производители.

**Метод иммуноблота** (Westernblot, Line-blot) — новое поколение подтверждающих тестов на инфекции. Представляет собой индивидуальный оценочный шаблон и имеет возможность автоматизации исследования. При ВИЧ-инфекции является основным диагностическим тестом. Позволяет определять антитела к отдельным антигенам возбудителя. (Line-blot отличается от Westernblot тем, что на мембрану нанесены только диагностически значимые белки.) Иммуноблот в настоящее время хорошо зарекомендовал себя в диагностике ряда заболеваний: ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С, боррелиоза, сифилиса, ЦМВИ, инфекционного мононуклеоза (ВЭБ-инфекции), простого герпеса, хеликобактериоза и пр. Он позволяет разделять детектировать IgM и IgG к отдельным белкам, что значительно повышает эффективность как диагностического процесса (в том числе при диагностике врожденных и перинатальных инфекций), так и мониторинга. Поставка таких наборов фирмы «Euroimmun» (Германия) осуществляется российскими фирмами ЗАО «Аналитика» и ООО «Лабораторная компания ДИАКИТ» (Москва).

Например, при диагностике ВЭБ-инфекции с помощью иммуноблота выявление белка VCA 125 указывает на раннюю фазу инфекции. В разгаре болезни и на этапе завершения острого процесса появляются VCA 19. О поздней фазе свидетельствует высокоспецифичный маркер VCA 22, который выявляется самостоятельно или совместно с EBNA-1 (p79). Последний белок длительно присутствует у переболевших и свидетельствует о перенесенной инфекции (Долгих Т. И., 2005).

Для адекватной терапии ГВИ недостаточно только выявить возбудителя заболевания. Необходимо иметь представление о характере течения инфекционного процесса. Таким образом, диагноз ГВИ должен устанавливаться по совокупности анамнестических, эпидемиологических, клинических данных и доступных лабораторных методов исследования: цитоморфологического исследования мазков для обнаружения многоядерных гигантских клеток и внутриклеточных включений; выделения вируса на хорионаллантоисной оболочке куриных эмбрионов или в культуре клеток; иммуноферментного анализа для определения титра специфических противовирусных антител (и антигенов вирусов); определения вирусной ДНК с помощью ПЦР.

## **4.2. Новые технологии лабораторной диагностики вирусных и бактериальных инфекций**

### **4.2.1. Диагностика TORCH-инфекций**

В 1971 г. ВОЗ объединила наиболее опасные врожденные инфекции в TORCH-комплекс — группу внутриутробных инфекций, вызывающих стойкие структурные изменения плода (Kinney J. S., Kumar M. L., 1988). Как правило, в группу TORCH-инфекций включают следующие заболевания: Т — токсоплазмоз (*toxoplasmosis*), О — другие инфекции (*others*), R — краснуху (*rubella*), С — цитомегаловирусную инфекцию (*cytomegalovirus*), Н — герпес (*herpes simplex virus*). В «другие инфекции» включают влияющие на плод инфекции — хламидиоз и гепатиты В и С (Imura S., 2000). Недавно в этот перечень включена и ВИЧ-инфекция (Gerber S., Hohfeld P., 2003).

Опасность первичного заражения TORCH-инфекциями в период беременности состоит в том, что, протекая бессимптомно, они могут оказывать пагубное действие на все системы и органы плода, особенно на его центральную нервную систему, повышают риск выкидыша, мертворождения и врожденных уродств ребенка, формирования пороков его развития, вплоть до инвалидности.

Новая медицинская технология — «Быстрые простые методы в диагностике заболеваний TORCH-комплекса» — зарегистрирована Минздравсоцразвития (регистрационное удостоверение № ФС-2006/002) (Ткаченко С. Б. [и др.], 2006). Этот документ регламентирует деятельность лаборатории в соответствии со стандартами и требованиями Минздравсоцразвития при использовании данной технологии в практике исследований пациентов на TORCH-инфекции. Технология экспресс-диагностики TORCH-инфекций основана на применении унифицированной схемы анализа сыворотки, плазмы или цель-



ной крови пациента для обнаружения маркеров широкого спектра врожденных инфекций.

Для ускорения лабораторных исследований и снижения расходов на оборудование были выбраны высокотехнологичные бесприборные иммуноферментные тесты ИммуноКомб (производства фирмы Orgenics, входящей в корпорацию Alere Inc, США). Тесты ИммуноКомб сочетают достоинства классического ИФА — высокую специфичность и чувствительность с простой и быстрой процедурой постановки анализа. Методика не требует дополнительного оборудования, ИммуноКомб содержит все необходимые для проведения анализа реагенты. В состав набора ИммуноКомб входят 3 пластиковых гребня с нанесенными антигенами или антителами, являющимися твердой фазой, 3 проявочные ванны, заполненные всеми необходимыми реагентами, положительный и отрицательный контроли. В состав наборов для визуального количественного определения титра антител входит цветная шкала КомбСкейл.

При проведении анализа сыворотку, плазму или цельную кровь человека (10—50 мкл, в зависимости от выявляемой инфекции) вносят в ячейки ряда А проявочной ванны и приводят ее в контакт с твердой фазой — гребнем. Затем гребень переносят из ряда в ряд проявочной ванны и через 40 мин получают результат в виде окрашенных точек. Результат учитывается визуально или автоматизированно на приборе КомбСкан. При визуальном учете уровень видоспецифических антител оценивается с помощью калибровочной шкалы КомбСкейл. В тесте предусмотрен внутренний контроль (верхняя точка), подтверждающий достоверность проведенного анализа и сохранность реагентов во время транспортировки и хранения. Все наборы ИммуноКомб рассчитаны на 36 определений. Для индивидуального тестирования гребень можно согнуть и отломить необходимое количество зубцов. При этом в проявочной ванне вскрывается только необходимое количество ячеек (соответствующее числу зубцов). Невскрытые ячейки и неиспользованные зубцы хранятся в течение срока годности тест-системы.

Технология ИммуноКомб разработана Парижским институтом Пастера (Франция), запатентована фирмой Орженикс и не имеет аналогов в мире. В технологии ИммуноКомб учтены особенности появления первых антител, которые отличаются от антител, полученных позднее, во время задержанного иммунного ответа (различные изотипы синтезированных антител, различная аффинность и авидность, направленность на различные эпитопы антигенов). Разработаны и подобраны модификации ИФА, обеспечивающие достоверное выявление конкретной инфекции: непрямой метод твердофазного ИФА использован для выявления IgG и IgA антител к *Chla*-

*mydia trachomatis* и *Chlamidia pneumoniae*, IgG и IgM — к токсоплазме, цитомегаловирусу, вирусам краснухи, гепатита С, IgG антител — к ядерному антигену вируса гепатита В, антител к ВИЧ 1 и 2 типа; «сэндвич»-вариант применен для определения поверхностного антигена вируса гепатита В; метод двойного распознавания выбран для выявления IgM антител к ядерному антигену вируса гепатита В; метод иммунного захвата оптимален для обнаружения IgG и IgM к вирусу гепатита А. На твердую фазу — гребень — иммобилизованы инаktivированные антигены или антитела, подвергнутые дополнительным патентованным методам очистки. Это позволяет избежать перекрестных реакций, отследить появление первых антител и выявить раннюю стадию заболевания. Для обеспечения высокой чувствительности тестов ИммуноКомб применяется реакция связывания с использованием фосфатазно-щелочного конъюгата. Французское агентство по контролю за медикаментами (АДА), оценивая тесты, разрешенные для использования в клиниках Европы, подчеркивает, что использование фосфатазно-щелочного конъюгата позволяет достичь наиболее высокой чувствительности по сравнению с тестами, основанными на пероксидазной реакции. Большинство иммуноферментных планшетных тест-систем российских производителей основаны на пероксидазной реакции. Тесты ИммуноКомб воспроизводят полноценный иммуноферментный анализ без использования оборудования. Чувствительность и специфичность их соответствуют показателям планшетного ИФА (ELISA) признанных международных производителей, в то время как чувствительность и специфичность иммунохроматографических экспресс-тестов значительно ниже планшетного ИФА (ELISA), что было подтверждено испытаниями ВОЗ и Государственными сравнительными испытаниями в Российской Федерации (Ткаченко С. Б. [и др.], 2006).

Алгоритм диагностики TORCH-инфекций основан на обнаружении специфических антител классов М, А и G к возбудителю инфекции. Часто сам возбудитель из-за сложности взятия его для анализа не может быть определен. Например, при хронической форме возбудитель хламидийной инфекции или его антигенные и нуклеиновые компоненты могут не выявляться в нижних половых путях. *Chlamydia trachomatis* поглощается периферическими моноцитами, распространяется и оседает в различных органах и тканях организма человека, сохраняясь там в течение длительного времени, что обычно приводит к развитию восходящей персистирующей формы инфекции, которая обуславливает хроническое течение болезни. При этом время от времени происходит высвобождение антигенов *Chlamydia trachomatis* из клеток, которое приводит к индуцированию гуморального ответа и накоплению специфических сывороточных антител,

выявляющихся серологическими исследованиями. Обычно имеет место высокая корреляция между уровнем IgA антител к *Chlamydia trachomatis* и фактическим наличием хламидийного антигена. Поэтому для выявления TORCH-инфекции выбран серологический метод, который позволяет осуществлять диагностику даже в тех случаях, когда физический доступ к очагу инфекции затруднен.

При скрининге на TORCH-инфекции с помощью тестов Иммуно-Комб возможно проведение анализа образцов на наличие антител класса IgM, IgA, IgG к соответствующему возбудителю, в том числе количественных анализов на наличие антител класса IgG. Для уточнения стадии заболевания анализируются парные сыворотки. Наличие низких уровней IgG к возбудителю в сыворотке человека должно рассматриваться как ранее перенесенная инфекция или проведенная терапия антибиотиками (антитела в крови могут сохраняться до 3–6 мес. после излечения). Существенное нарастание титра антител класса G в парных сыворотках (в 4–8 раз от первоначального уровня) свидетельствует об активной фазе инфекции. В этом случае следует провести параллельное исследование на наличие антител класса M или класса A. Высокий уровень антител класса M или A подтверждает активное течение инфекции или рецидив заболевания.

Данная технология может использоваться во всех без исключения лечебно-профилактических учреждениях стационарного и амбулаторно-поликлинического типа, включая первичное звено здравоохранения, выездные кабинеты.

Перечень основных коммерческих тест-систем для диагностики герпесвирусных инфекций приведен в подразд. 4.8.

#### **4.2.2. Тест-системы ЗАО «ЭКОлаб» для диагностики простого герпеса и цитомегаловирусной инфекции**

**Простой герпес.** Тест-системы «ИФА-ВПП-1-IgG», «ИФА-ВПП-2-IgG», «ИФА-ВПП-1+2-IgM» и «ИФА-ВПП-1+2-IgG» разработаны ЗАО «ЭКОлаб» совместно с фирмой «Viro-Immun Diagnostics» (Германия). В основу этих тест-систем положен метод непрямого ИФА, когда на поверхности лунок полистирольного планшета сорбируется специфический антиген, а наличие специфических антител в исследуемом образце после их связывания с антигеном определяется с помощью антительного конъюгата по реакции хромогена, добавляемого в лунки на заключительной стадии постановки.

Очевидно, что одним из важнейших элементов в разработке таких тест-систем является получение иммуносорбента, т. е. сорбция специфического антигена на поверхности лунок полистиролового

планшета. Здесь крайне важны характеристики сорбируемого антигена, качество используемого планшета и сама технология сорбции.

Для приготовления иммуносорбентов в указанных тест-системах были использованы высокоочищенные натуральные антигены ВПГ-1 и ВПГ-2 штаммов MS и G (ATCC), полученные фирмой «Viro-Immun» из разрушенных ультразвуком культур клеток почки обезьяны.

Для сорбции антигенов были использованы разборные планшеты «Maxi-sorb» фирмы «Nunk» (Дания), несомненным достоинством которых, помимо характеристик, обычных для высококачественных планшетов для ИФА, является возможность использования в постановке любого числа лунок стрипа, так как врач может отлаживать необходимое для работы число лунок.

Сама технология приготовления иммуносорбента включает шесть этапов — сорбция антигена, отмывка, лиофильная сушка в атмосфере азота, инкубация с блокирующим раствором, повторная лиофильная сушка в атмосфере азота и запайка планшетов в вакуумных пакетах. Как показали последующие испытания тест-систем, именно такая многоступенчатая технология получения иммуносорбента гарантирует его качество и стабильность в течение не менее 1 года.

Важным моментом конструирования тест-систем является выбор системы контрольных образцов. В указанных тест-системах использованы три контрольных образца —  $K^+$ ,  $K^-$  и  $K_{\text{пор}}$ . Они выполняют не только функции контроля правильности постановки ИФА, для чего хватило бы  $K^+$  и  $K^-$ . Третий контрольный образец,  $K_{\text{пор}}$ , т. е. образец с содержанием антител, который можно считать «порогом», разделяющим исследуемые образцы на «положительные» (содержащие антитела в диагностическом титре) и «отрицательные» (не содержащие антитела или содержащие антитела в титре, ниже диагностического), позволяет обходиться без расчетов так называемых «пороговых» значений оптической плотности ( $ОП_{\text{пор}}$ ) при учете результатов анализа и непосредственно использовать как  $ОП_{\text{пор}}$  значения ОП в лунках с этим контрольным образцом.

Кроме того, в наборах «ИФА-ВПГ-1-IgG» и «ИФА-ВПГ-2-IgG»  $K^+$  и  $K_{\text{пор}}$  используются для определения титра антител, без дополнительных постановок ИФА с титрованием исследуемых образцов. Это стало возможным за счет включения в наборы  $K^+$  и  $K_{\text{пор}}$  с предварительно определенными титрами антител. Получив значения ОП в лунках с этими образцами и зная титры антител в них, можно построить калибровочный график, определяя уже по нему титры антител в исследуемых образцах. Так что  $K^+$  и  $K_{\text{пор}}$  выполняют в указанных тест-системах еще и функции калибраторов.

В качестве конъюгата во всех тест-системах использованы антитела диагностические мышинные против иммуноглобулинов человека классов IgG и IgM, соответственно, меченные пероксидазой.

Помимо этих специфических компонентов, тест-системы для определения антител класса IgG включают: раствор индикаторный (стабилизированный раствор хромогена — тетраметилбензидина) и обычные для большинства иммуноферментных тест-систем (ИФТС) вспомогательные растворы — концентрат отмывающего раствора, содержащий детергент, буферный раствор для разведения сывороток и стоп-реагент (кислота серная, 1 моль/л раствор).

В набор тест-системы для выявления антител класса IgM, кроме того, входит блокирующий раствор, вводимый в исследуемые образцы для устранения интерференции (которая может сказаться на результатах ИФА) IgG-антител, ревматоидного фактора и антинуклеазных антител (см. цв. вклейку, рис. 4).

Все компоненты тест-систем, кроме концентрата отмывающего раствора, готовы к работе и отличаются друг от друга окраской или цветом упаковки.

Все тест-системы имеют унифицированный протокол постановки ИФА (см. цв. вкл., рис. 5). Анализ со всеми тест-системами может быть проведен с использованием автоматических анализаторов.

Время анализа составляет 1 ч 15 мин при выявлении IgG-антител и 1 ч 45 мин при выявлении IgM-антител. (Кроме указанных в схеме этапов, исследуемые образцы перед внесением в лунки иммуносorbента в течение 30 мин обрабатываются блокирующим раствором.)

ИФА со всеми тест-системами ставится при комнатной температуре, т. е. для работы не требуется термостат и, соответственно, не возникает так называемый «краевой эффект», нередко имеющий место при инкубации в термостатах больших количеств планшетов и отрицательно сказывающийся на точности анализа.

Использование именно натуральных антигенов ВПГ и включение в тест-систему для выявления IgM-антител специального блокирующего раствора значительно повышает специфичность анализа, доказательством чего могут быть результаты сравнительных испытаний тест-систем «ИФА-ВПП-1+2-IgM» и аналогичной системы фирмы «Вектор Бест», в которой для приготовления иммуносorbента использованы рекомбинантные аналоги антигенов ВПГ.

При исследовании 34 сывороток, не содержавших по данным предварительного исследования IgM-антител к ВПГ, тест-система «ИФА-ВПП-1+2-IgM» во всех случаях дала отрицательный результат, тогда как тест-система сравнения оценила 2 образца как положительные и 2 образца как сомнительные.

Итак, фактором, существенно повышающим диагностическую ценность ИФА при диагностике ГИ, является возможность дифференциации типоспецифичности возбудителя.

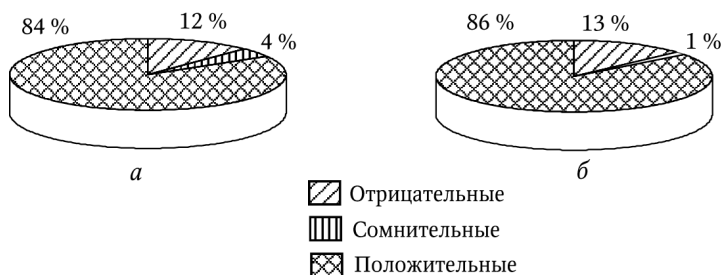


Рис. 6. Сравнительные результаты оценок исследованных образцов в РНИФ (а) и ИФА (б)

Для оценки способности тест-систем «ИФА-ВПП-1-IgG» и «ИФА-ВПП-2-IgG» дифференцированно определять антитела класса IgG к ВПП обоих типов было проведено сравнительное исследование 98 образцов сывороток, предварительно исследованных на наличие соответствующих антител в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). При этом 14 образцов были оценены как отрицательные, 2 образца были оценены как сомнительные и 82 — как положительные.

По результатам ИФА те же образцы оценивались с использованием соотношений оптических плотностей, полученных в лунках с исследуемыми образцами, и оптической плотности в лунках с  $K_{\text{пор}}$ , т. е. по величинам  $K = \text{ОП}_{\text{иссл}} : \text{ОП}_{K_{\text{пор}}}$ . Соответственно, значение  $K$ , меньшее 1,0, позволяло оценивать результат ИФА как отрицательный, значение  $K$ , большее 1,0, — как положительный, а значение  $K$ , равное 1,0, — как сомнительный, или «пороговый».

Соотношение оценок образцов в ИФА и РНИФ, полученное при определении антител класса IgG, представлено диаграммами на рис. 6. Данные, представленные на рисунке 6, свидетельствуют о высокой степени соответствия оценок образцов, полученных обоими методами.

Об этом же свидетельствует сопоставление значений коэффициента  $K$  и титров антител, полученных в РНИФ, при исследовании сывороток, оцененных обоими методами как положительные (табл. 21 и рис. 7). Приведенные данные не оставляют сомнений в наличии тесной связи между обоими показателями, что доказывает надежность определения титра антител класса IgG к ВПП-1 с использованием тест-системы «ИФА-ВПП-1-IgG».

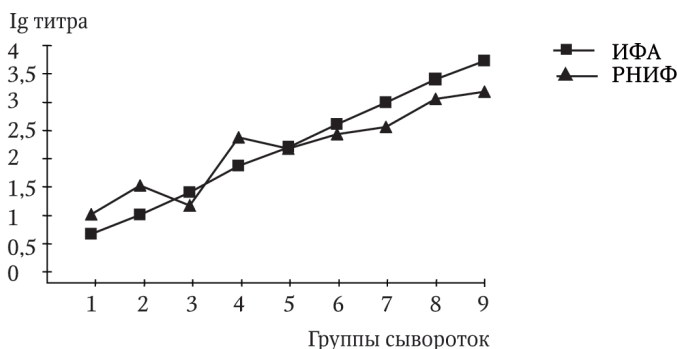
Те же 98 образцов сыворотки были исследованы затем в тест-системе «ИФА-ВПП-2-IgG». Распределение полученных при этом оценок в сравнении с оценками, полученными в тест-системе «ИФА-ВПП-1-IgG», представлено в диаграммах на рис. 8.

**Распределение значений К и логарифмов титров антител класса IgG к ВПГ-1 в совокупности сывороток, положительных по оценке в ИФА и РНИФ**

Номер группы образцов	Число образцов в группе	Среднее по группе значение К	Средний по группе логарифм титра антител в РНИФ
1	2	1,73	1,6
2	3	2,54	2,1
3	2	3,52	1,75
4	6	4,66	2,92
5	22	5,46	2,73
6	24	6,46	2,98
7	16	7,39	3,11
8	6	8,38	3,58
9	1	9,16	3,71

Как видно из рисунка 8, налицо четкая дифференциация типоспецифичности антител в исследованных образцах. Причем те 4 % (4 случая), в которых этой дифференциации не произошло, скорее всего, связаны с тем, что соответствующие сыворотки действительно содержат антитела к обоим типам вируса, поскольку для этих образцов характерны высокие значения коэффициента К в обоих тест-системах и высокие титры в РНИФ.

Столь же убедительные результаты были получены при исследовании в указанных тест-системах сывороток стандартной панели в ГИСК им. Л. А. Тарасевича. Все 16 отрицательных сывороток указанной панели в обеих тест-системах также были оценены как отрицательные; все 17 сывороток, содержащих IgG-антитела к ВПГ-1, были оценены как положительные в тест-системе «ИФА-



**Рис. 7.** Распределение показателей ИФА и РНИФ в совокупности образцов, положительных по наличию антител класса IgG к ВПГ-1



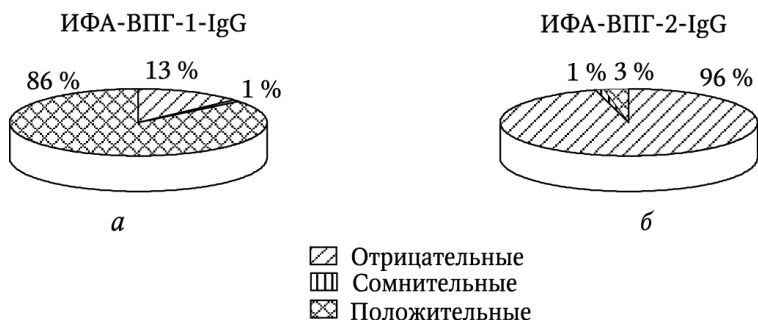


Рис. 8. Распределение оценок 98 образцов сывороток, исследованных на наличие антител класса IgG к ВПП-1 и ВПП-2 в тест-системах «ИФА-ВПП-1-IgG» (а) и «ИФА-ВПП-2-IgG» (б)

ВПП-1-IgG» и как отрицательные в тест-системе «ИФА-ВПП-2-IgG», а 3 сыворотки, содержавшие IgG-антитела к обоим типам вируса, были оценены как положительные обеими тест-системами.

Тест-системы «ИФА-ВПП-1-IgG», «ИФА-ВПП-2-IgG», «ИФА-ВПП-1+2-IgM» и «ИФА-ВПП-1+2-IgG» успешно проходят практическую апробацию в различных медицинских учреждениях. Так, положительные отзывы о них получены уже из Санкт-Петербургского ГУЗ «Городской диагностический центр (вирусологический)», из Вологодского МУЗ «Диагностический центр» и других организаций.

**Цитомегаловирусная инфекция.** Тест-системы «ИФА-ЦМВ-IgM» и «ИФА-ЦМВ-IgG», разработанные ЗАО «ЭКОлаб» совместно с фирмой «Viro-Immun Labour Diagnostics» (Германия), основаны на непрямом методе ИФА на твердой фазе. При наличии в исследуемом образце специфических антител к ЦМВ они связываются с антигенами ЦМВ, сорбированными в лунках планшета, и образовавшийся комплекс *антиген иммуносорбента — специфическое антитело образца* выявляется после добавления конъюгата (антител к IgM или IgG человека, меченных пероксидазой) по цветной реакции с раствором тетраметилбензидина (ТМБ), интенсивность которой зависит от содержания антител к ЦМВ в образце. Схемы постановки ИФА с обеими тест-системами также одинаковы.

Общеизвестно, что важнейшими элементами в разработке тест-систем для ИФА являются получение иммуносорбента, конъюгата и контрольных образцов.

При разработке ИФТС «ИФА-ЦМВ-IgM» и «ИФА-ЦМВ-IgG» для приготовления иммуносорбента были использованы высокоочищенные антигены возбудителя, выделенные из культуры человеческих фибробластов, зараженных цитомегаловирусом (штамм AD-169).

В качестве планшетов были использованы разборные планшеты фирмы «Nunk» (Дания).

В качестве контрольных в обеих тест-системах использованы контрольный положительный образец ( $K^+$ ), контрольный «пороговый» образец ( $K_{\text{пор}}$ ) и контрольный отрицательный образец ( $K^-$ ). Образцы  $K^+$  и  $K_{\text{пор}}$  — это образцы сывороток с известными титрами IgM- или IgG-антител к ЦМВ. Такая комплектация позволяет обеспечивать не только «внутренний» контроль, т. е. контроль правильности постановки, но также обходиться без расчетов так называемых «пороговых» значений оптической плотности ( $ОП_{\text{пор}}$ ) при учете результатов анализа, используя как  $ОП_{\text{пор}}$  значение ОП в лунках с  $K_{\text{пор}}$ .

Кроме того, известные титры  $K^+$  и  $K_{\text{пор}}$  обеспечивают возможность расчетной или графической оценки титра антител в исследуемых образцах по соотношению  $Ig(\text{титр}ОП_{\text{пор}}) \times (ОП_{\text{обр}}/ОП_{\text{пор}})$ .

В качестве конъюгата в обеих тест-системах использованы антитела диагностические мышинные против иммуноглобулинов человека (классов IgM и IgG соответственно), меченные пероксидазой.

Помимо этих специфических компонентов, в тест-системы входят раствор индикаторный (стабилизированный раствор хромогена — тетраметилбензидина) и обычные для большинства ИФТС вспомогательные растворы — концентрат отмывающего раствора, содержащий детергент, буферный раствор для разведения сывороток и стоп-реагент (кислота серная, раствор 1 моль/л).

В набор тест-системы для выявления антител класса IgM, кроме того, входит блокирующий раствор, который вводится в исследуемые образцы для устранения в результатах ИФА интерференции IgG-антител, ревматоидного фактора и антинуклеазных антител.

Все компоненты тест-систем, кроме концентрата отмывающего раствора, готовы к работе и отличаются друг от друга окраской или цветом упаковки.

Время анализа в обеих тест-системах (с учетом 30-минутной обработки блокирующим раствором образцов, исследуемых на наличие IgM-антител) составляет 1 ч 45 мин. Реакция проводится при комнатной температуре.

Для оценки чувствительности и специфичности тест-системы «ИФА-ЦМВ-IgG» был проведен ИФА сывороток панели C1-C30 («Pasteur Institut Athen»).

Параллельно ИФА был проведен иммунофлюоресцентный анализ тех же сывороток на антитела класса IgG. Результаты, полученные при этом, представлены в табл. 22. Они показывают полное совпадение оценок, полученных указанными методами.

При исследовании 52 сывороток панели «QC Viro-Immun» на наличие IgG-антител к ЦМВ в РИФ и ИФА с использованием тест-

систем «Biotest Anti-HCMV recombinant IgG-ELISA» («Biotest») и «ИФА-ЦМВ-IgG» между обеими тест-системами не было выявлено каких-либо заметных различий. Оценки, полученные в обеих тест-системах (данные представлены в табл. 23–25), вполне удовлетворительно согласовывались с результатами РИФ и, соответственно, между собой.

Таблица 22

**Распределение оценок сывороток панели C1-C30 («Pasteur Institut Athen»), полученных в ИФА (ИФТС «ИФА-ЦМВ-IgG») и РИФ на IgG-антитела к ЦМВ**

Результат в ИФА	Число образцов, оцененных в РИФ как		
	отрицательный	сомнительный	положительный
Отрицательный	2	0	0
Сомнительный	0	1	0
Положительный	0	0	27

Таблица 23

**Распределение оценок сывороток панели «QC Viro-Immun», полученных в ИФА (ИФТС «ИФА-ЦМВ-IgG») и РИФ на IgG-антитела к ЦМВ**

Результат в ИФА	Результат в РИФ		
	отрицательный	сомнительный	положительный
Отрицательный	36	0	4
Сомнительный	2	0	1
Положительный	0	0	9

Таблица 24

**Распределение оценок сывороток панели «QC Viro-Immun», полученных в ИФА (ИФТС «Biotest Anti-HCMV recombinant IgG-ELISA») и РИФ на IgG-антитела к ЦМВ**

Результат в ИФА	Результат в РИФ		
	отрицательный	сомнительный	положительный
Отрицательный	36	0	5
Сомнительный	0	0	0
Положительный	2	0	9

**Распределение оценок сывороток панели «QC Viro-Immun», полученных в ИФА на IgG-антитела к ЦМВ с использованием ИФТС «ИФА-ЦМВ-IgG» и «Biotest Anti-HCMV recombinant IgG-ELISA»**

Результат в ИФТС	Результат в ИФТС		
	отрицательный	сомнительный	положительный
Отрицательный	39	0	1
Сомнительный	1	0	2
Положительный	1	0	8

Столь же высокое совпадение результатов было получено при испытаниях тест-системы «ИФА-ЦМВ-IgG» в сравнении с тест-системой «CMV IgG EIA-gesomb» (фирмы «Roche», Швейцария), проведенных Экспертной лабораторией МЗ РФ СПб ГУЗ «Городской диагностический центр (вирусологический)» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

Была показана 100 %-я чувствительность и специфичность тест-системы «ИФА-ЦМВ-IgG» при ее испытаниях в ГИСК им. Л. А. Тарасевича на сыворотках стандартной панели, содержащих и не содержащих анти-IgG к ЦМВ.

С сыворотками панели C1-C30 («Pasteur Institut Athen») после сорбции в них IgG-антител были затем проведены ИФА и РИФ для оценки наличия антител класса IgM к ЦМВ. При этом для постановки ИФА, кроме тест-системы «ИФА-ЦМВ-IgM», была использована аналогичная тест-система «Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA» (фирма «Biotest», Германия). Результаты, полученные при этом, представлены в табл. 26—28.

Из представленных данных видна высокая степень совпадения оценок, полученных в РИФ и ИФА с использованием тест-системы «ИФА-ЦМВ-IgM» и значительные расхождения в оценках тех же сывороток в РИФ и ИФА с использованием тест-системы «Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA», а также при сопоставлении результатов ИФА с использованными тест-системами. Эти расхождения могут быть связаны с тем, что в тест-системе сравнения иммуносорбент приготовлен на основе рекомбинантных антигенов ЦМВ, хотя, с другой стороны, тест-системы «ИФА-ЦМВ-IgG» и «Biotest Anti-HCMV recombinant IgG-ELISA» таких расхождений не показали. Кроме того, проведенные в разные сроки и в различных лабораториях сравнительные испытания тест-системы «ИФА-ЦМВ-IgM» и тест-систем «CVM IgM EIA gesomb» (фирмы «Roche», Швейцария) и «ВектоЦМВ-IgM-стрип» (фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск), в которых также используются рекомбинантные антигены ЦМВ, также дали совпадение оценок в 95 % случаев (58 образцов из 61 и 41 образец из 43 соответственно).

Таблица 26

**Распределение оценок сывороток панели C1-C30 («Pasteur Institut Athen»), полученных в РИФ и ИФА в тест-системе «ИФА-ЦМВ-IgM» на IgM-антитела**

Результат в ИФА	Результат в РИФ		
	отрицательный	сомнительный	положительный
Отрицательный	18	0	0
Сомнительный	0	0	2
Положительный	0	0	10

Таблица 27

**Распределение оценок сывороток панели C1-C30 («Pasteur Institut Athen»), полученных в РИФ и ИФА в тест-системе «Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA» («Biotest») на IgM-антитела**

Результат в ИФА	Результат в РИФ		
	отрицательный	сомнительный	положительный
Отрицательный	6	0	11
Сомнительный	1	0	1
Положительный	0	0	11

Таблица 28

**Распределение оценок сывороток панели C1-C30 («Pasteur Institut Athen»), полученных в ИФА на IgM-антитела в тест-системах «Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA» («Biotest») и «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM»**

Результат в «ИФА-ЦМВ-IgM»	Результат в ИФТС «Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA»		
	отрицательный	сомнительный	положительный
Отрицательный	6	1	11
Сомнительный	1	0	1
Положительный	0	0	10

Дополнительные расширенные исследования для определения чувствительности и специфичности тест-систем «ИФА-ЦМВ-IgG» и «ИФА-ЦМВ-IgM» позволили установить, что чувствительность обеих тест-систем составляет 100 %, а специфичность — 100 % для «ИФА-ЦМВ-IgG» и 93 % для «ИФА-ЦМВ-IgM».

**Определение индекса авидности.** Тест-системы «ИФА-ВПГ-1+2-IgG-авидность» и «ИФА-ЦМВ-IgG-авидность», разработанные ЗАО «ЭКОлаб», предназначены для определения индекса авидности иммуноглобулинов класса G к вирусу простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2) и ЦМВ соответственно в сыворотке (плазме) крови человека методом непрямого ИФА на твердофазном носителе.

Принцип действия тест-систем основан на том, что иммуноглобулины класса G связываются с антигеном соответствующей инфекции, сорбированным на поверхности лунок полистиролового планшета. Под действием диссоциирующего раствора комплексы «антиген — низкоавидные IgG» диссоциируют; ее степень зависит от авидности IgG.

Недиссоциированные комплексы связываются с конъюгатом — антителами против IgG человека, меченными пероксидазой хрена. Далее, после добавления индикаторного раствора (хромоген — тетраметилбензидин), в результате ферментативной реакции реакционная смесь в лунках планшета окрашивается пропорционально концентрации антител класса G, связанных с конъюгатом. Реакция останавливается добавлением стоп-реагента. Интенсивность окрашивания (оптическая плотность) регистрируется с помощью спектрофотометра.

#### **4.3. Персонализированная терапия урогенитальных инфекций**

В настоящее время персонализированная медицина рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений медицины XXI в. (Jain K. K., 2009). Она подразумевает назначение конкретного лекарства конкретному больному на основании фармакокинетических и фармакогеномных сведений. Персонализированная медицина позволяет выбрать препарат или комбинацию препаратов, а также их дозировки, наиболее подходящие данному пациенту по эффективности, переносимости, отсутствию токсичности (побочных эффектов) и доступности (стоимости), т. е. делает более доступным эффективное и безопасное лечение многих заболеваний человека.

Для персонализации лечения могут быть использованы гено- и фенотипические особенности, а также реактивность как пациента, так и патологического агента (бактерий, вирусов, грибов, простейших, опухолевых клеток). Классическим примером лабораторного теста, на основании которого назначается персонализированная антибактериальная терапия, является антибиотикограмма. В США и странах Западной Европы для персонализированной медицины используются в основном генотипические методы. В настоящее время ВИЧ гено- и фенотипирование используют с целью предсказания ответа больных ВИЧ или СПИДом на противовирусную терапию. Определение гена, кодирующего цитохром P450 (AmpliChip

СУР450) позволяет выявить, как пациенты будут отвечать на значительное количество препаратов разного типа.

**Способ скрининга лекарственных препаратов.** В нашей стране еще в 80-е годы прошлого века индивидуальную чувствительность пациентов к препаратам определяли путем оценки влияния последних на количество Т-лимфоцитов *in vitro*. Мы в течение многих лет использовали для этих целей способы определения функциональной активности моноцитов (НСТ-тест) и противовирусной резистентности моноклеаров посредством выявления вирусных включений в клетках (Волчек И. В., 1997). Однако перечисленные методы не выдержали испытания временем вследствие большой трудоемкости, отсутствия автоматизации и возможности стандартизации исследований. В России наибольшее распространение получили два метода определения чувствительности клеток крови к препаратам *in vitro*:

- 1) путем определения индукции интерферонов и других цитокинов (Ершов Ф. И., 1996);

- 2) SH-групп и SH/SS (тиол-дисульфидного соотношения, или ТДС) в цельной крови (Волчек И. В., 2000; 2003).

Оба метода уже в течение более чем 12 лет используются для индивидуализированной (персонализированной) терапии.

Тиол-дисульфидная (SH/SS) система выбрана нами в качестве мишени для мониторинга лекарственных воздействий как важнейшая биохимическая система, характеризующая состояние антиоксидантной защиты и окислительно-восстановительных процессов организма. К функциям данной системы относится регуляция ферментативной и антиоксидантной активности, фагоцитоза и иммунных реакций, гормональных и нейрорецепторов, клеточного деления и роста, проницаемости биологических мембран, свертывания крови, мышечного сокращения (Соколовский В. В., 1996).

Первоначально тиолы рассматривались как защитные антиоксиданты, направленные на связывание свободных радикалов при оксидативном повреждении клеток и тканей. В последнее время появилось большое количество публикаций, показывающих важность окисления белков в регуляции окислительно-восстановительного потенциала клеток (Ghezzi P. [et al.], 2005).

В настоящее время уровень плазменных или сывороточных тиолов, включающих белковые и безбелковые тиолы (SH) (Pero R. W., 1999) и ТДС (SH/SS) крови (Соколовский В. В., 1996), рассматриваются как показатели иммунокомпетентности и состояния неспецифической резистентности организма.

В ходе исследования цельная кровь с антикоагулянтом (этилендиаминтетраацетат, ЭДТА) инкубируется в термостате (37 °С)



в присутствии препаратов в течение 1–2 ч, контрольные пробы инкубируются с физиологическим раствором (Волчек И. В., 2000). Определение SH- и SS-групп в гемолизате на начальном этапе проводилось путем амперометрического титрования, а в последние годы — с использованием метода спектрофотометрии (Ellman G. L., 1959). При обработке данных проводится сравнение показателей SH-групп и SH/SS соотношения в контрольных и опытных (с добавлением препарата) образцах.

*Повышение ТДС* после инкубации с препаратом *in vitro* свидетельствует о биостимулирующем (иммуностимулирующем) действии препарата в исследуемой дозе и позволяет прогнозировать высокую эффективность лечения и отсутствие побочных реакций.

*Снижение ТДС* свидетельствует о цитотоксическом (иммунодепрессивном) действии препарата в исследуемой дозе и, напротив, позволяет прогнозировать отсутствие эффекта лечения и наличие побочных реакций.

**Хронический вирусный гепатит С.** В 1999–2000 гг. было проведено два контролируемых клинических испытания персонализированной терапии, в которые было включено 84 больных хроническим гепатитом С (ХГС) на базе кафедры инфекционных болезней СПбГМА им. И. И. Мечникова и инфекционной больницы № 30 им. С. П. Боткина (Voltchek I. V. [et al.], 2000; Васильева Д. К. [и др.], 2009). Было показано, что индивидуальный подбор дозы (от 0,5 до 2,0 млн МЕ) препарата рекомбинантного ИФН (реаферон) позволяет в 3 раза повысить частоту раннего вирусологического ответа больных ХГС даже в режиме монотерапии. Чрезвычайно важно, что высокая частота вирусологического ответа на персонализированную монотерапию препаратами ИФН (реаферон, интераль) сохранялась в течение последующего лечения в течение 3 и 6 мес., а частота полной стабильной ремиссии через 6 и 12 мес. наблюдения составила 75,9 и 62 % соответственно (Волчек И. В. [и др., 2003]). Напомним, что частота вирусологического ответа на монотерапию стандартными дозами ИФН составляет всего 29 % при лечении курсом 6 мес., а доля полной ремиссии через 6 мес. после окончания лечения не превышает 6 % (McHutchison J. G. [et al.], 1998). При этом частота побочных эффектов при персонализированной терапии ИФН снижалась почти в 6 раз по сравнению со стандартным лечением. Прогностическая значимость ТДС-теста для лечения больных ХГС составила 89,8 %. Персонализированная терапия больных ХГС позволяет снизить стоимость лечения в 3–10 раз по сравнению со стандартными схемами противовирусной терапии.

При изучении чувствительности больных ХГС *in vitro* к препаратам, обладающим интерферон-индуцирующей активностью (нео-

вир, украин), и ронколейкину (препарат ИЛ-2) было установлено, что она была достаточно высокой (63–92 %) и не отличалась у больных с ВГС 1b и другими генотипами (3, 1a). В то же время только 16,7 % больных ХГС, инфицированных ВГС 1b, были чувствительны к ИФН *in vitro*. Полученные данные согласуются с клиническими результатами, свидетельствующими о значительно более низкой эффективности лечения ИФН больных ХГС с ВГС генотипом 1b (McHutchison J. G. [et al.], 1998). Следовательно, для лечения взрослых и детей, больных ХГС, перспективно использовать комбинации ИФН с индукторами ИФН и препаратами ИЛ-2.

**Генитальный герпес, папилломавирусная инфекция, хламидиоз.** В исследовании, выполненном в НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), под наблюдением находилось 74 больных ВПЧ-инфекцией и 69 – ГГ (Логинова Н. С., Логинов В. В., 2004). Изучалось влияние индукторов ИФН (неовир, циклоферон) и иммуномодуляторов (ликопид, полиоксидоний) в различных дозах *in vitro* на показатели ТДС крови и интерферон-индуцирующую активность лейкоцитов крови. Установлено, что иммуностропные препараты способны индуцировать не только положительные ответы со стороны тиол-дисульфидной системы (повышение ТДС), сопровождающиеся иммуностимуляцией, но и с высокой частотой отрицательные (снижение ТДС), приводящие к цитотоксическим эффектам и иммунодепрессии. Отмечены корреляции между эффективностью иммуностропных препаратов *in vitro* и *in vivo* (Логинова Н. С., Логинов В. В., 2004). У больных папилломавирусной инфекцией и ГГ также отмечены корреляции между ИФН-индуцирующими и антиоксидантными эффектами иммуностропных препаратов. Важным преимуществом тестирования по ТДС является возможность исследования любых препаратов, в том числе и не обладающих ИФН-индуцирующей активностью, простота и доступность метода, возможность автоматизации и стандартизации исследований.

В г. Петрозаводске проведено контролируемое исследование эффективности индивидуального подбора противовирусных (ацикловир, валтрекс, фамвир) и иммуностропных препаратов (реаферон, циклоферон, неовир, полиоксидоний, ликопид, аллокин-альфа) с использованием ТДС-теста для персонализированного трехэтапного лечения 106 больных ГГ. Все пациенты были разделены на две группы. Первая (контрольная) группа (60 чел.) получала лечение, включавшее на 1-м этапе препараты ацикловира (местно и внутрь), на 2-м этапе – иммуностропные препараты (циклоферон) и на 3-м этапе – противогерпетическую вакцину (витагерпавак). Вторая группа (46 чел.) получала лечение с учетом персонализированного

подбора препаратов. На 1-м этапе — противовирусные препараты, на 2-м этапе — иммуностропные препараты и на 3-м этапе — витагер-  
павак. Эффективность проведенного лечения оценивали по разрабо-  
танным авторами критериям, которые включали клинические и ла-  
бораторные показатели. Эффективность лечения у больных первой  
группы составила 52,5 % (до лечения коэффициент тяжести обо-  
стрений составил  $1,90 \pm 0,26$  и после лечения —  $0,90 \pm 0,19$ ), у боль-  
ных второй группы — 68,4 % (до лечения —  $1,81 \pm 0,23$  и после лече-  
ния —  $0,57 \pm 0,16$ ). Сделан вывод о том, что тестирование крови на  
чувствительность к препаратам позволяет не только выбрать наибо-  
лее эффективный противовирусный и/или иммуностропный препа-  
рат для лечения больных ГГ, но также скорректировать его дозу. Ис-  
пользование персонализированного подбора противовирусных  
и иммуностропных средств повышает эффективность лечения у боль-  
ных генитальным герпесом на 15,9 % (Тищенко М. С., 2010).

У большей части больных ГВИ удавалось обнаружить положитель-  
ную реакцию как на иммуностропные, так и на собственно противо-  
герпетические препараты. Однако некоторые больные избирательно  
реагировали только на одну из исследованных групп препаратов. Из  
противогерпетических препаратов в плане положительного влияния  
на тиол-дисульфидную систему выделялся **фамвир**.

*Клинический пример* (выписка из амбулаторной карты). Боль-  
ная Б., 47 лет. Проведено клиническое, инструментальное (УЗИ  
органов брюшной полости, ФГДС, бронхоскопия), лабораторное  
(бактериологическое, вирусологическое, серологическое — слю-  
на, мазки из ротоглотки, влагалища, кровь, кал, биоптаты) ис-  
следования. Проведено индивидуальное тестирование крови на  
чувствительность к противовирусным и иммуностропным препа-  
ратам (Исаков В. А., Волчек И. В., Ермоленко Д. К., 2008). Ана-  
лизы и заключения специалистов на руках у пациентки.

Консилиум в составе инфекционистов, иммунолога, гастро-  
энтеролога, невролога, дерматовенеролога, пульмонолога ус-  
тановил: больная Б., очевидно, 2 года назад перенесла острую  
ВЭБ-инфекцию, в настоящее время имеется синдром полиорган-  
ной недостаточности (интоксикация, генерализованная лимфа-  
денопатия, гепатомегалия, нейропатия, хронический бронхит).

*Заключение:* хроническая рецидивирующая герпесвирусная  
инфекция, ассоциированная с вирусом Эпштейна — Барр, стадия  
умеренной активности (смешанная форма — лимфаденопатия, ге-  
патомегалия). Генитальный герпес, субклиническая форма. Уро-  
генитальный хламидиоз, рецидив. Дисбиоз кишечника и влагалища.  
Вторичная иммунологическая недостаточность (интерферо-  
нодефицит).

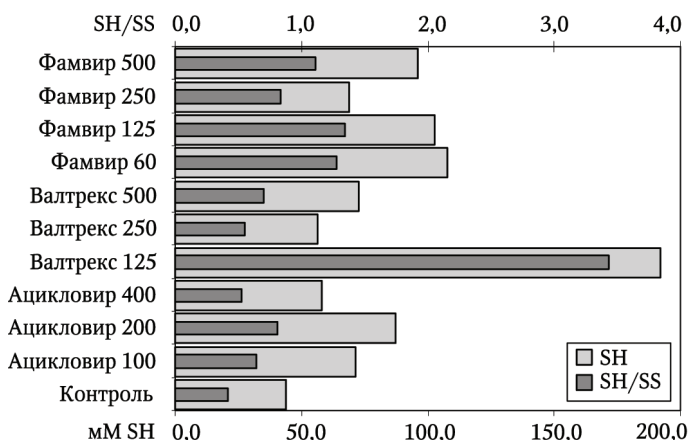


Рис. 9. Тестирование крови пациентки Б., 47 лет, на чувствительность к противовирусным препаратам

Проведено индивидуальное тестирование крови на чувствительность к противовирусным (рис. 9) и иммунотропным препаратам: из противовирусных препаратов максимальная положительная реакция на валтрекс 125 мг (гиперреакция). Выраженная положительная реакция на фамвир 60 мг и 125 мг. Максимальная положительная реакция на ликолипид 10 мг и циклоферон 2 мл 12,5 % раствора (2 таблетки 0,150).

*Рекомендовано:* комплексное этапное лечение сопутствующих бактериальных урогенитальных инфекций, восстановление нормальной микрофлоры, затем противовирусная терапия. Диспансерное наблюдение инфекциониста, дерматовенеролога, терапевта, невролога, психотерапевта по месту жительства. Вирусологический и иммунологический мониторинг 1–2 раза в год.

### Терапия.

*1-й этап* — виферон-3 (ректальные свечи) — по 1 свече 2 раза в день ежедневно 10 дней, далее — по 1 свече 2 раза в день через день еще 10 дней.

Эссливер форте — 2 капсулы 2 раза в день (во время еды) в течение 1 мес.

*2-й этап* — с 5–6-го дня терапии — прием клацида по 1 таблетке 2 раза в день (по 0,25 г эббот, Италия) после еды в течение 12–14 дней. Или фромилид (кларитромицин) по той же схеме.

Ферровир — внутримышечно по 1 ампуле 2 раза в день в течение 10 дней, ежедневно.

Хилак-форте — по 30 капель на воде 3 раза в день во время еды. Курс — до конца приема антибиотиков. Препарат принимается при отсутствии гастрита с повышенной кислотностью.

Нистатин (таблетки по 500 тыс. ЕД) по 1 таблетке 3 раза в день вне связи с приемом пищи. Курс — до конца 2-го этапа (приема антибиотиков).

*Местно.* С 4–8-го дня полижинакс — по 1 влагалищной свече на ночь до конца приема антибиотиков.

Поливитамины: компливит — 3–4 нед.

С 13-го дня вместо кларитромицина принимать азитромицин по 0,5 г 1 раз в день через 1,5 ч после еды на 13, 15, 17, 19, 21-й дни лечения.

*3-й этап* — лактобактерин (г. Пермь) по 1 флакону (5 доз) 2 раза в день за 40 мин до еды в течение 24 дней (можно дольше).

Бифидум бактерин — по 1 флакону (5 доз) 2 раза в день за 40 мин до еды в течение 24 дней, чередовать через день с ацилаком.

Ацилак (свечи влагалищные) по 1 влагалищной свече 1 раз в день на ночь в течение 10 дней (чередовать с бифидум бактерин, через день). После этого курса — 10 дней отдых. Затем анализы — мазки из влагалища на флору + ПИФ. Через 2 нед. — посев кала на дисбактериоз + копрограмма (контроль).

*По состоянию.*

Спирива (ингалятор), по 1 ингаляции в день.

АЦЦ-лонг (пролонгированная форма) — по 1 порошку 1 раз в день в течение 10 дней.

*Противовирусная терапия.*

Фамвир, таблетки по 0,125 г 2 раза в день — 3 нед.

Специфический иммуноглобулин против ВЭБ (парентерально, см. аннотацию) — по 1 ампуле 10 дней подряд.

Циклоферон — по 2 таблетки 1 раз в день до еды утром по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-й дни терапии. После завершения курса терапии — вирусологический, иммунологический контроль.

Показана эффективность персонализированной терапии больных *генитальным хламидиозом* с использованием скрининга рекомбинантных интерферонов-альфа (реаферон, интераль, интрон А) и индукторов ИФН (неовир, циклоферон) (Есипов А. С. [и др.], 2002).

**Генитальный эндометриоз.** В контролируемом исследовании, выполненном в Киевской МАПО, показано, что использование

скрининга гормональных препаратов (даназол, депо-провера, дюфастон, оргаметрил, примолут-нор, 17-ОПК, ригевидон, овидон, логест, нон-овлон, тамоксифен, золадекс, диферелин) с использованием ТДС-теста для персонализированной терапии 41 больной генитальным эндометриозом (66 больных — контрольная группа) позволило в 2 раза повысить эффективность 3-месячного лечения. Отсутствие динамики или слабо выраженный положительный эффект отмечен у 6 пациенток (14,6 %) с отсутствием или низкой чувствительностью ко всем исследованным гормональным препаратам (Гончарова Я. А. [и др.], 2002).

Второе исследование, выполненное в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург, показало эффективность использования скрининга гормональных (агонист ГнРГ — люкрин-депо, антигонадотропин — даназол, комбинированные оральные контрацептивы логест и жанин) и иммуномодулирующих (реаферон, интераль, полиоксидоний, галавит, циклоферон) препаратов с использованием ТДС-теста для персонализированной терапии 43 больных генитальным эндометриозом. Полученные результаты сопоставлялись с показателями интерферонового статуса. На основании всех данных были назначены индивидуальные схемы комбинированной терапии генитальным эндометриозом. У 18 больных (41,9 %), страдающих бесплодием, в течение 9 мес. после проведенной терапии наступила беременность, которая завершилась рождением ребенка (Ярмолинская М. И. [и др.], 2006).

**Антибактериальная терапия.** В Киевской МАПО проведено контролируемое исследование скрининга *антибактериальных препаратов* (амоксиклав, амисульбин, доксициклин, азитромицин, цефтриаксон, цiproфлоксацин, левофлоксацин) по их влиянию на ТДС у 28 больных хроническим бронхитом, 30 больных вошли в контрольную группу, которая получала антибактериальную терапию на основании исследования антибиотикограммы и по клинико-эмпирическим показаниям. Установлено, что при персонализированной антибактериальной терапии обострений хронического бронхита неудовлетворительный клинический результат или рецидив наблюдались в 3 раза реже (11 против 33 % в контроле), неудовлетворительный бактериологический результат — в 4 раза реже (7 против 28 % в контроле), частота побочных эффектов (диспепсия, кожная сыпь, диарея) — в 2 раза реже (10,5 против 22,8 % в контроле) (Ободников А. А. [и др.], 2003).

Таким образом, предложенный способ скрининга лекарственных препаратов с использованием ТДС-теста может применяться для персонализации антибактериальной, гормональной, противовирусной и иммунотерапии хронического гепатита С, папилломавирусной инфекции, генитального герпеса, хламидиоза, генитального эндо-

метриоза с целью повышения эффективности, преодоления резистентности к антибиотикам, цитостатикам и гормональным препаратам, поиска оптимальных препаратов, их доз и комбинаций, снижения частоты побочных эффектов и стоимости лечения.

#### **4.4. Применение проточной цитофлуорометрии для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов**

Фагоцитоз является одним из важнейших механизмов естественной резистентности организма от чужеродных агентов как инфекционной, так и неинфекционной природы. Кроме того, фагоцитоз лежит в основе механизма презентации антигена, необходимого для развития специфического иммунного ответа. Определение количественной и функциональной активности фагоцитарных клеток играет важную роль в клинической иммунологии для диагностики возможных патологических состояний.

Целями исследования являются изучение функциональной активности нейтрофилов (ФАН) периферической крови доноров методом изучения фагоцитоза частиц латекса, меченных флуорохромом FITC, и внедрение данного метода в комплекс иммуногематологических методов, используемых лабораторией при анализе иммунологического статуса пациентов.

Принцип метода оценки ФАН периферической крови человека при помощи проточной цитофлуорометрии основан на том, что нейтрофил, захвативший частицы латекса, меченные зеленым флуорохромом FITC, сам начинает интенсивно флуоресцировать. При этом он четко отличается от нейтрофилов, не поглотивших латекс, что регистрируется проточным цитометром. Исходя из этого, вычисляется фагоцитарный индекс — количество нейтрофилов, поглотивших меченые частицы латекса, к общему числу нейтрофилов.

Следует отметить, что оценка поглощения меченных флуорохромом частиц латекса или бактерий с помощью проточной цитофлуорометрии имеет существенные преимущества по сравнению с микроскопическим методом. К ним относятся быстрота получения результатов, возможность анализа большого количества клеток, скорость анализа до 10 тыс. клеток в секунду. Кроме того, данный метод отличаются точность измерения, малая трудоемкость, возможность измерения погложительной активности отдельно нейтрофилами и моноцитами без специальной сепарации клеток, а также возможность отличить поглощение частиц латекса или бактерий от их адгезии на клеточной поверхности за счет использования гасящих флуоресценцию веществ, не проникающих внутрь живых клеток, например трипанового синего.

Материалом исследования служили нейтрофилы и моноциты периферической крови 30 доноров в возрасте от 19 до 55 лет. В работе



использовали 1 % суспензию полистирольного латекса («ЛабТек») с размером частиц 0,3 мкм. Постановку реакции поглощения опсонизированных частиц латекса осуществляли совместным инкубированием выделенной лейкомаксы (концентрация сегментоядерных лейкоцитов  $2 \cdot 10^6$  млн/мл) и латекса (предварительно опсонизированного пуловой сывороткой здоровых доноров) в термостате при 37 °С в течение 40 мин. Для предотвращения возможного слипания частиц латекса между собой, а также во избежание агрегации и клас-теризации гранулоцитов во время работы непрерывно использовали портативный иммунологический шейкер. После инкубации в пробы добавляли 0,4 % раствор трипанового синего для гашения частиц латекса, адгезировавших на клеточной поверхности. После одно-кратной отмывки PBS-EDTA проводили лизис эритроцитов с исполь-зованием реагентов IMMUNOPREP Reagent System. Затем снова от-мывали клетки и проводили специфическое окрашивание моноци-тов моноклональными антителами анти-CD14-PE к поверхностным антигенам. Определение количества фагоцитирующих клеток и ви-зуализацию полученных результатов проводили на приборе Cyto-omics FC 500 («Beckman Coulter», США). Анализ проб проводили в день постановки реакции.

В ходе проведенного методологического исследования установ-лено, что в группе доноров средний показатель фагоцитарного ин-декса для нейтрофилов составил  $68 \pm 3,4$  %, что коррелирует с тем же показателем, полученным при использовании метода оценки функциональной активности гранулоцитов при помощи световой микроскопии с использованием культуры клеток *Staphylococcus aure-  
us*  $75,8 \pm 3,6$  % (у ряда исследователей 60–80 %). Таким образом, оценка ФАН периферической крови человека при использовании метода проточной цитофлуорометрии может успешно применяться в лаборатории в качестве более современного и технологичного ме-тода определения функциональной активности гранулоцитов.

#### **4.5. Лабораторная диагностика ЦМВ-инфекции у реципиентов почечного трансплантата**

Появление новых иммуносупрессивных препаратов позволило существенно увеличить приживаемость почечного трансплантата у реципиентов. Однако следствием этого является высокий риск раз-вития различных инфекций у таких пациентов. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из основных причин посттранс-плантационных осложнений, которые могут привести к потере орга-на или даже к гибели реципиента.

Цель лабораторной диагностики — оптимизировать обследование реципиентов почечного трансплантата на ЦМВИ для предупреждения развития у них ЦМВ-болезни. Было обследовано 37 реципиентов почечного трансплантата (23 мужчины и 14 женщин от 20 до 68 лет). После аллогенной трансплантации почки применялась базовая терапия: циклоспорин А, селсепт, преднизолон, зенапакс, метипред. Материалами для вирусологического исследования служили сыворотка крови, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), слюна и моча больных. Лабораторную диагностику проводили до трансплантации, на 1-е и 3-и сутки, и один раз в неделю после трансплантации в течение 30 дней. Методом ИФА определяли IgM-антитела и титр IgG-антител к ЦМВ с использованием отечественных и немецких тест-систем. Нормальными значениями титра IgG-антител к ЦМВ считали 0—1 : 800. Превышение нормальных значений в 4 и более раз ( $> 1 : 3200$ ) расценивали как активацию вирусной инфекции. Методом ПЦР определяли ДНК ЦМВ с помощью тест-системы российского производства.

У 15 из 37 пациентов в первые сутки после аллогенной трансплантации почки (АТП) обнаруживались различные маркеры активной ЦМВИ. Из них ДНК ЦМВ обнаружилась в 1 случае в МКПК, в 1 — в слюне и в 3 — в моче. IgM-антитела к ЦМВ были выявлены у 3 пациентов; титр IgG-антител, превышающий значение 1 : 3200, — у 10 пациентов. На 30-е сутки наблюдения различные маркеры активной ЦМВИ обнаруживались у 33 из 37 реципиентов. ДНК ЦМВ выявлена в 15 случаях в МКПК, в 7 — в слюне и в 6 — в моче. Количество проб, содержащих IgM-антитела к ЦМВ, не изменилось, тогда как количество проб, в которых титр IgG-антител превышал значение 1 : 3200, уменьшилось в 2 раза. У всех 33 пациентов наблюдалась цитопения: либо тромбоцитопения ( $85-150 \cdot 10^9$  кл/л), либо лейкопения ( $2,8-3,2 \cdot 10^9$  кл/л) или анемия (Hb 85—120). Лихорадили 26 человек. У 30 больных были констатированы следующие клинические симптомы ЦМВ-болезни: вирусная пневмония — у 7 человек, миалгия — у 10, иридоциклит — у 8, артралгия — у 2 и энтерит — у 3 человек.

В 7 случаях при обнаружении в слюне реципиента ДНК ЦМВ она через 1—2 нед. начинала обнаруживаться и в других биологических материалах — в МКПК и моче. В 6 случаях при обнаружении в моче реципиента ДНК ЦМВ она через 3 нед. начинает обнаруживаться и в МКПК, и в слюне. Выявление ДНК ЦМВ во всех биологических материалах реципиента соответствовало клинической картине ЦМВ-болезни. Таким образом, контроль за маркерами ЦМВИ необходимо проводить регулярно в течение 2—3 мес. после проведения АТП, сочетая прямые и опосредованные методы. Обнаружение ДНК

ЦМВ в каком-либо биологическом материале может служить основанием для проведения профилактического лечения, так как у реципиента не позднее чем через 3 нед. может развиваться ЦМВ-болезнь. Выявление ДНК ЦМВ в слюне реципиента почечного трансплантата может быть наиболее ранним маркером ЦМВ-болезни.

#### 4.6. Клинико-этиологические особенности моно- и смешанных микоплазменных инфекций уrogenитального тракта

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются важной медико-социальной проблемой и оказывают отрицательное влияние на состояние здоровья населения. Данные об их этиологии достаточно противоречивы. Если роль одних возбудителей, в частности гонококков и хламидий, в генезе уrogenитальных инфекций хорошо обоснована, то в отношении других инфекционных агентов имеются многочисленные, зачастую противоречивые данные, не позволяющие осознать их роль в развитии инфекционного процесса. Особенно это относится к уrogenитальным микоплазмам. Достаточно сказать, что в России с 1999 г. диагноз «уреаплазмоз» исключен из числа заболеваний, подлежащих обязательной медицинской регистрации. Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра данное заболевание не относится к числу инфекций, передаваемых половым путем.

В то же время С. В. Прозоровский [и др.] (1995) утверждают, что «из числа микоплазм, выделенных от человека, 5 видов (*M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. incognitus* [точнее *M. fermentas* штамм *incognitus* — Чеботкевич В. Н.] и *U. urealyticum*) в полном соответствии с постулатами Коха патогенны для человека». D. C. Krause и D. Taylor-Robinson (1992) более осторожны в своих оценках и считают, что «к настоящему времени постулаты Коха выполнены только для двух видов микоплазм: *Mycoplasma pneumoniae* и *Ureaplasma urealyticum*, которые вызывают соответственно первичную атипичную пневмонию и негонококковый уретрит».

Указанные противоречия в определении места микоплазм в развитии мочеполовых инфекций, как и в инфекционной патологии в целом, связаны с особенностями взаимодействия микоплазм с макроорганизмом (хозяином). Для них характерна длительная, часто пожизненная персистенция, связанная со способностью микоплазм ускользать от иммунного надзора макроорганизма. В связи с длительной персистенцией микоплазм в организме хозяина, как правило, развивается вторичный иммунодефицит, который создает условия

для активации других инфекционных агентов и приводит к развитию клинически выраженного инфекционного процесса (Чеботкевич В. Н. [и др.], 1982).

Определенным подтверждением этого взгляда явились наши клинические наблюдения респираторного микоплазмоза. Ранее нами было показано, что *M. pneumoniae* инфекция чаще всего протекает в ассоциации с другими респираторными вирусами. У детей младшего возраста частота смешанных вирусно-микоплазменных инфекций достигала 100 % (Чеботкевич В. Н. [и др.], 1981).

В данном исследовании изучали частоту и клинико-этиологические особенности моно- и смешанных микоплазменных инфекций у больных с инфекциями урогенитального тракта (УГТ). Было обследовано 180 больных (73 женщины и 107 мужчин), обратившихся по поводу заболеваний УГТ и обследованных на ИППП. У женщин исследовали содержимое уретры, цервикального канала и сводов влагалища, у мужчин — материал из уретры и простатическую жидкость.

Для выявления *M. hominis* и *U. urealyticum* использовали микробиологический метод с использованием разработанных нами питательных сред. Для индикации *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ (CMV) использовали ПЦР с наборами диагностикумов фирмы «Амплисенс» (Москва). Результаты исследования частоты выявления различных возбудителей у обследованных больных представлены в табл. 29.

Таблица 29

**Частота выявления различных возбудителей  
у женщин и мужчин с ИППП**

Группы обследованных	Инфекционные агенты							ЦМВ
	<i>C. trachomatis</i>	<i>U. urealyticum</i>	<i>M. hominis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>G. vaginalis</i>	<i>T. vaginalis</i>	ВПГ	
Женщины: <i>n</i> = 73 (%)	6 (8,2)	39 (53,4)	15 (20,5)	3 (4,1)	47 (64,3)	4 (5,4)	6 (8,2)	10 (13,7)
Мужчины: <i>n</i> = 107 (%)	39 (36,4)	27 (25,2)	18 (16,8)	10 (9,3)	5 (4,6)	6 (5,6)	19 (17,8)	12 (11,2)

Необходимо отметить значительно большую частоту выявления *C. trachomatis*, *U. urealyticum* и несколько более частое выявление *N. gonorrhoeae* у мужчин. Эти факты, по нашему мнению, связаны со спецификой изученных нами контингентов. Среди мужчин преобладали молодые люди, ведущие беспорядочную половую жизнь и в малой степени обеспокоенные проблемами возможного бесплодия в результате развития инфекционного процесса. У женщин пробле-

ма бесплодия часто выходит на первый план, что и стимулирует более внимательное отношение к своему здоровью.

Часто *G. vaginalis* у женщин обнаруживается даже без симптомов вагиноза. В уретре у мужчин этот возбудитель может появляться при половом контакте, тем более что индикация *G. vaginalis* проводилась с помощью чувствительного метода ПЦР.

Далее была проанализирована частота смешанных уреоплазменных и микоплазменных инфекций у больных с ИППП разного пола, которая отличалась у мужчин и женщин. Так, *U. urealyticum* обнаруживалась у женщин более чем в 2 раза чаще, чем у мужчин (53,4 % и 25,2 % соответственно), причем у женщин преобладали смешанные уреоплазменные инфекции (82 %), тогда как у мужчин они составляли только 63 %. Частота *M. hominis* инфекций была примерно одинакова у мужчин и женщин (20,5 % и 16,8 % соответственно), однако частота смешанных инфекций существенно различалась (100 % и 50 % соответственно).

Учитывая выявленные половые различия в обнаружении возбудителей, представлялось целесообразным рассмотреть особенности течения инфекционного процесса отдельно у женщин и мужчин. Особенности уреоплазменной инфекции у женщин иллюстрирует табл. 30. Всего *U. urealyticum* инфекция выявлена у 39 из 73 обследованных женщин (53,4 %). Из них только у 7 пациенток (18 %) наблюдалась моноинфекция. В 32 (82 %) случаях наблюдались ассоциированные инфекции. *M. hominis* выступала в качестве ассоцианта в 12 (37,5 %) случаях от общего числа смешанных инфекций, причем из указанных 12 случаев только в одном *M. hominis* выступала в качестве единственного ассоцианта. Всего ассоциированные инфекции из двух инфекционных агентов наблюдались в 17 случаях (53,1 %). В большинстве из них в качестве ассоцианта выступал *G. vaginalis* (15 случаев); по одному случаю — с *M. hominis* и *C. trachomatis*. Ассоциированные инфекции из трех возбудителей наблюдались в 11 (34,4 %) случаях. Из них в качестве ассоциантов чаще всего выступала *G. vaginalis* (9 случаев), в 6 — *M. hominis*, в трех — ЦМВ и *T. vaginalis* и только в одном случае — *C. trachomatis*.

Таблица 30

**Частота случаев моно- и ассоциированных уреоплазменных инфекций у женщин с ИППП**

Всего случаев <i>U. urealyticum</i> инфекций	Моноинфекции	Смешанные инфекции в ассоциации с						
		<i>C. trachomatis</i>	<i>M. hominis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>G. vaginalis</i>	<i>T. vaginalis</i>	HSV	CMV
39	7	4	12	1	28	3	1	3

Сравнительно низкая частота ассоциаций *U. urealyticum* с *C. Trachomatis*, возможно, указывает на самостоятельную этиологическую роль *U. urealyticum*. Смешанные инфекции из четырех возбудителей наблюдались в трех случаях. Во всех эпизодах в качестве ассоцианта выступала *M. hominis*, в двух — *G. vaginalis* и HSV и по одному случаю хламидии и *T. vaginalis*. В одном случае выявлена ассоциация из шести возбудителей с *M. hominis*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *G. vaginalis* и ВПГ. Интересно отметить, что из четырех случаев смешанных инфекций с числом ассоциантов трех и более ВПГ обнаружен в трех случаях. Таким образом, ВПГ наряду с микоплазмами обладает иммунодепрессивным действием и способствует инфицированию или активации другими инфекционными агентами.

**Частота моно- и смешанных *M. hominis* инфекций.** Всего наблюдалось 15 случаев *M. hominis* из 73 обследованных (20,5 %), причем во всех случаях (100 %) была смешанная инфекция. Это, возможно, указывает на меньшую самостоятельную роль *M. hominis*, чем *U. urealyticum*, которая как монопатоген встречалась в 18 % случаев. В большинстве эпизодов в качестве ассоциантов выступала *U. urealyticum* (11 случаев), что несколько чаще, чем *G. vaginalis*, которая обнаружена в 10 эпизодах. Смешанная инфекция из двух ассоциантов наблюдалась только в 4 (26,5 %) эпизодах. В качестве ассоцианта уреоплазма обнаружена только один раз, как и трихомонада, и в двух случаях — в ассоциациях с *G. vaginalis*. В семи случаях наблюдали инфекции из трех ассоциантов. Чаще всего обнаруживали *U. urealyticum* (6 случаев) и *G. vaginalis* (5 случаев) и по одному случаю хламидии, *N. gonorrhoeae* и *T. vaginalis*. В одном случае наблюдалась ассоциация из шести возбудителей.

В работе изучались клиническая картина урогенитальных микоплазмозов у женщин с инфекциями УГТ, а также особенности клинического течения моно- и смешанных инфекций при выявлении *U. urealyticum* и *M. hominis*. Наиболее частым синдромом поражения при *U. urealyticum* инфекции был уретрит, который наблюдался у 14 (35,8 %) женщин с уреоплазмозом. Клинические симптомы уретрита были слабо выражены. Больные жаловались на позывы к мочеиспусканию, реже — на наличие болезненности в начале мочеиспускания. В большинстве случаев (10 из 14) симптомы уретрита наблюдались при смешанной уреоплазменной инфекции, в основном с *M. hominis* и *T. vaginalis*. Однако из 7 случаев уреоплазмоза, в которых других возбудителей ИППП выявлено не было, уретрит клинически выявлен у 4 (57 %) женщин.

Кольпит регистрировали у 10 (25,6 %) больных уреоплазмозом. Во всех случаях этот синдром наблюдался при смешанной инфекции, чаще всего с *M. hominis*, *C. trachomatis* и *T. vaginalis*. Цервицит

выявлен в двух случаях, причем во всех случаях при смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции. Сальпингофорит выявлен у 6 (15,4 %) больных, причем во всех случаях при смешанной инфекции с *M. hominis*, *G. vaginalis* и *T. vaginalis*.

Несколько иной была структура клинических синдромов при *M. hominis* инфекции. Уретрит при этой инфекции наблюдался только у 3 (20 %) женщин из 15 с диагностированной *M. hominis* инфекцией. В 8 случаях (53 %) при *M. hominis* инфекции наблюдался бактериальный вагиноз, причем во всех случаях при смешанных инфекциях с *G. vaginalis*. При уреаплазменной инфекции этот синдром выявлен только у 16 (36 %) пациенток. Во всех случаях уреаплазмоз протекал в ассоциации с гарднереллезом, у 12 (80 %) больных в качестве ассоцианта выступала также *M. hominis*. Напомним, что все случаи *M. hominis* инфекции в наших наблюдениях были смешанными. Значительно чаще, чем при уреаплазмозе, при *M. hominis* инфекции наблюдался сальпингофорит 8 (53 %) женщин. В то же время кольпит выявлен при микоплазменной инфекции только в 3 (20 %) случаях (при смешанных инфекциях с *U. urealyticum*, хламидиями, гарднереллами), а цервицит — в 2 случаях (13,3 %) при смешанной *M. hominis* и хламидийной инфекции.

Анализ *U. urealyticum* инфекций у мужчин показал, что этот возбудитель выявляется в 25,2 % случаев (у 27 пациентов из 107 обследованных). Из них у 10 (37 %) пациентов наблюдалась моно- и у 17 (63 %) — смешанная инфекция. Таким образом, у мужчин *U. urealyticum* инфекция наблюдалась в два раза реже, чем у женщин (25,2 % и 53,4 % соответственно). Это, возможно, указывает на меньшую чувствительность мужчин к заражению *U. urealyticum* или меньшую эффективность диагностики уреаплазмоза у мужчин.

Иной была и **структура смешанных инфекций**. *M. hominis* в качестве ассоцианта выступала у 5 (29,4 %) больных. В 9 (52,9 %) случаях наблюдалась смешанная инфекция с *C. trachomatis* и в 5 (29,4 %) — с *M. hominis*, причем из указанных пяти случаев в четырех *M. hominis* выступала в качестве единственного ассоцианта. Смешанные инфекции из 2 ассоциантов наблюдались в 12 случаях, в качестве ассоциантов в 2 случаях выступала *M. hominis*, в 5 — *C. trachomatis*, в 2 — ВПГ и в 1 — ЦМВ. Смешанные инфекции из трех инфекционных агентов выявлены в 5 случаях, в качестве ассоциантов выступали *C. trachomatis* (4 случая), *G. vaginalis* (3 случая) и по 1 случаю — *M. hominis*, *T. vaginalis* и *N. gonorrhoeae*.

*M. hominis* выявлена у 18 из 107 обследованных (16,8 %), из которых у 9 (50 %) наблюдалась ассоциированная инфекция. В боль-



шинстве случаев 6 из 9 (66,6 %) наблюдалась двухкомпонентная смешанная инфекция. В качестве ассоциантов в 4 случаях выступала *C. trachomatis* и в 2 — *U. urealyticum*. Трехкомпонентные смешанные инфекции наблюдались в 3 случаях (33,4 %), в ассоциации участвовала во всех случаях *U. urealyticum* и по 1 — *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и ВПГ. Ассоциации *U. urealyticum* и *M. hominis* с гонококками и трихомонадами наблюдаются достаточно редко. Это, по нашему мнению, может быть связано с тем, что в настоящее время существуют быстрые и эффективные методы лечения гонореи и трихомониаза.

Анализ клинических проявлений при микоплазмозах у мужчин выявил наличие различных поражений мочеполовых органов — уретрит, простатит, эпидидимит, в ряде случаев сопровождающихся синдромом артралгии. Наиболее частым синдромом поражения при *U. urealyticum* был уретрит. Уретрит наблюдался у 11 из 27 больных с диагностированной уреоплазменной инфекцией. Клинические симптомы были слабо выражены и характеризовались неприятными ощущениями при мочеиспускании, учащенными позывами к мочеиспусканию и чувством покалывания или (реже) жжения в уретре. Выделения из уретры у большинства больных отсутствовали. Из указанных 11 больных клинические симптомы выявлены у 5 пациентов с уреоплазменной моноинфекцией. Из 9 мужчин со смешанной уреоплазма-хламидиозной инфекцией уретрит клинически проявлялся у 6 больных. При ассоциации с *M. hominis* симптомы уретрита обнаружены у 3 больных.

Простатит клинически проявлялся периодическими неприятными ощущениями в области промежности, болями в паховых областях. Объективно выявлялась болезненность при пальпации предстательной железы. Это осложнение наблюдалось у двух больных: в одном случае при моноинфекции, во втором — при ассоциации с хламидиями. В двух случаях у больных с выявленной ассоциированной уреоплазма-хламидиозной инфекцией наблюдался артралгический синдром. Клинически он проявлялся периодическими болями в крупных суставах. Признаков развития артрита — нарушения функций суставов, увеличения их объема и местной гиперемии — в наблюдаемых случаях не выявлено.

При *M. hominis* инфекции симптомы уретрита наблюдались у 7 больных, причем во всех случаях они проявлялись при смешанных инфекциях, обусловленных ассоциацией с *C. trachomatis* и *U. urealyticum*. Поражения других органов в этой группе не наблюдалось.



Представленные материалы указывают на большую частоту смешанных микоплазменных инфекций у больных с ИППП. Эти данные подтверждают мнение о возможной роли микоплазм в развитии иммунодефицитов, способствующих активации существующих инфекций и клинической манифестации случаев инфицирования новыми возбудителями. Кроме того, нельзя отрицать и самостоятельной роли *U. urealyticum* в развитии ряда синдромов урогенитальных инфекций.

#### **4.7. Рекомендации по забору и транспортировке образцов клинического материала**

##### *1. Забор образцов*

**Цервикальные образцы (женщины).** (Забор материала оптимально проводить в I фазу цикла.)

1. Легко удалить слизь с эктоцервикса ватным тампоном.
2. Ввести диагностический зонд в эндоцервикальный канал.
3. Вращать 3 с, избегая контакта с вагинальными поверхностями.
4. Поместить зонд в микропробирку со средой (0,3 мл) для транспортировки образцов и тщательно смыть материал в течение 15 с.
5. Отжать жидкость с зонда о стенку микропробирки.
6. Вынуть зонд. Микропробирку закрыть.
7. Повторить забор материала в той же последовательности (п.п. 1—7) **с переходной зоны эктоцервиса.** Забор материала производить **тем же зондом, в ту же микропробирку.**
8. Вынуть зонд. Микропробирку плотно закрыть.
9. Зонд уничтожить.

##### **Образцы из уретры.**

1. Пациент не должен мочиться в течение 3 ч перед забором образца.
2. Ввести диагностический зонд на 2—3 см в уретру.
3. Вращать в течение 3 с, касаясь стенок канала.
4. Поместить зонд в микропробирку со средой (0,3 мл) для транспортировки образцов и тщательно смыть материал в течение 15 с.
5. Отжать жидкость с зонда о стенку микропробирки.
6. Вынуть зонд. Микропробирку плотно закрыть.
7. Зонд уничтожить.

### **Образцы мочи.**

1. Пациент не должен мочиться в течение 3 ч перед взятием образца.

2. Собрать 10—20 мл первой порции мочи в чистую посуду. После взбалтывания отлить 1,5 мл в микропробирку для транспортировки образцов.

3. Микропробирку плотно закрыть.

#### *2. Транспортировка и хранение образцов*

Образцы, накапливаемые для отправки на исследование, должны храниться при температуре 2—8 °С. Замораживание — оттаивание не допускается.

Образцы транспортируют в течение 8 ч при комнатной температуре, избегая перегрева пробирки (при попадании прямых солнечных лучей, от нагревательных приборов и т. п.).

Хранение образцов при комнатной температуре более 8 ч может привести к их разрушению и последующей непригодности для исследования.

Образцы, полученные вместе с зондом в пробирке, не пригодны для исследования.

### ***Рекомендации по забору клинического материала для исследования методом ПЦР***

До отправки в лабораторию микропробирку для транспортировки с собранным материалом хранят в холодильнике при температуре 2—8 °С. Максимальный срок хранения — 8 ч. Замораживание — оттаивание не допускается.

**Кровь.** Асептически путем венопункции забирают не менее 2 мл крови в пробирку с консервантом. Материал после сбора переносят в количестве 0,5 мл в микропробирку для транспортировки.

**Сыворотка крови.** Кровь в количестве не менее 2 мл собирают путем венопункции в стеклянную или пластиковую пробирку. После образования сгустка кровь центрифугируют, сыворотку собирают и переносят ее в микропробирку для транспортировки в количестве не свыше 1,5 мл.

**Моча.** См. рекомендации по забору образцов мочи.

**Слюна.** Собирают в стерильный лоток или мензурку. Около 0,5 мл переносят в микропробирку для транспортировки образцов.

**Сперма и секрет предстательной железы.** Собирают в стерильную пробирку. Материал после сбора переносится в количестве 0,5 мл в микропробирку для транспортировки.

**Слезная жидкость.** Слезоотделение вызывают природным лакриматором (ломтиком лука). Слезную жидкость собирают стерильной пипеткой в количестве 0,1–0,2 мл и помещают в микропробирку для транспортировки образцов.

**Мазки из уретры и цервикального канала.** См. *рекомендации по забору цервикальных образцов (женщины) и образцов из уретры.*

**Мазки с конъюнктивы.** Вывернув нижнее веко, зондом с ватным или дектроновым тампоном собирают эпителиальные клетки с конъюнктивы. Материал переносят в микропробирку со средой (0,3 мл) для транспортировки образцов и тщательно смывают материал в течение 15 с (энергично вращают зонд для приготовления суспензии). Затем следует отжать жидкость с зонда о стенку микропробирки. Зонд удалить.

**Содержимое везикул, пустул, язв** забирают стерильным зондом с ватным или дектроновым тампоном. Материал переносят в микропробирку со средой (0,3 мл) для транспортировки образцов и суспендируют.

**Пунктаты, кусочки тканей** помещают в микропробирку для транспортировки образцов.

**Промывные воды бронхов, лаважные воды** переносят после забора в микропробирку для транспортировки образцов в объеме 0,5 мл.

**Смывы с задней стенки глотки, наружных половых органов, перианальной области, стенок влагалища (предварительно убрать отделяемое).** Смочив стерильный ватный тампон зонда в физиологическом растворе, забирают эпителиальные клетки с указанных зон, не касаясь окружающих частей поверхности тела. Материал переносят в микропробирку со средой (0,3 мл) для транспортировки образцов и суспендируют.

#### **4.8. Основные коммерческие тест-системы для диагностики герпесвирусных инфекций**

Для диагностики герпесвирусных инфекций используются тест-системы различных производителей (табл. 31–32).

**Диагностические тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Россия**  
(набор реагентов для определения avidности антител)

Номер по каталогу	Наименование и краткое описание	Число анализов
D-2198	<b>РеалБест ДНК ВЭБ.</b> Набор реагентов для выявления ДНК ВЭБ методом ПЦР в режиме реального времени	96
D-2196	<b>РеалБест ДНК ВЭБ-RG.</b> Набор реагентов для выявления ДНК ВЭБ методом ПЦР в режиме реального времени для амплификатора Rotor-Gene	100
D-2193	<b>РеалБест ДНК ВПГ-1, ВПГ-2.</b> Набор реагентов для одно-временного выявления ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов методом ПЦР в режиме реального времени	96
D-2194	<b>РеалБест ДНК ВПГ-1, ВПГ-2-RG.</b> Набор реагентов для одновременного выявления ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов методом ПЦР в режиме реального времени для амплификатора Rotor-Gene	100
D-2195	<b>РеалБест ДНК ВПГ-1/ВПГ-2.</b> Набор реагентов для выявления ДНК и дифференциации вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов методом ПЦР в режиме реального времени	96
D-2197	<b>РеалБест ДНК ВПГ-1/ВПГ-2-RG.</b> Набор реагентов для выявления ДНК и дифференциации вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов методом ПЦР в режиме реального времени для амплификатора Rotor-Gene	100
D-2148	<b>РеалБест ДНК ВГЧ-8.</b> Набор реагентов для выявления ДНК вируса герпеса человека 8-го типа методом ПЦР в режиме реального времени	48
D-2149	<b>РеалБест ДНК ВГЧ-8-RG.</b> Набор реагентов для выявления ДНК вируса герпеса человека 8-го типа методом ПЦР в режиме реального времени для прибора Rotor-Gene	50
D-2150	<b>РеалБест ДНК ВГЧ-6.</b> Набор реагентов для выявления ДНК вируса герпеса человека 6-го типа методом ПЦР в режиме реального времени	48
D-2151	<b>РеалБест ДНК ВГЧ-6-RG.</b> Набор реагентов для выявления ДНК вируса герпеса человека 6-го типа методом ПЦР в режиме реального времени для амплификатора Rotor-Gene	50
D-2185	<b>РеалБест ДНК VZV.</b> Набор реагентов для выявления ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая ( <i>varicella-zoster virus</i> ) методом ПЦР в режиме реального времени	48
D-2187	<b>РеалБест ДНК VZV-RG.</b> Набор реагентов для выявления ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая ( <i>varicella-zoster virus</i> ) методом ПЦР в режиме реального времени для амплификатора Rotor-Gene	50
D-1566	<b>Вектор ЦМВ-IEA-антитела — стрип.</b> Набор реагентов для выявления иммуноглобулинов классов G и M к предраннему белку (IEA) ЦМВ методом ИФА	96
D-2152	<b>Вектор ВПГ-IgG — стрип.</b> Набор реагентов для выявления антител класса G к ВПГ методом ИФА	96
D-2170	<b>Вектор ВЭБ — NA — IgG — стрип.</b> Набор реагентов для выявления иммуноглобулинов класса G к ВЭБ методом ИФА	96

**Диагностические тест-системы «Roche»**  
(набор LightCycler для количественного определения *in vitro* ДНК  
вирусов методом ПЦР)

Наименование	Назначение	Число анализов
(LC EBV Quant Kit)	Диагностика ВЭБ	72
(LC CMV Quant Kit)	Диагностика цитомегаловируса	72
(LC VZV Qual Kit)	Диагностика ВВЗ	72
(LC HSV 1/2 Qual Kit)	Диагностика герпесвируса 1, 2 типа	72

## Литература

Баринский И. Ф., Шубладзе А. К., Каспаров А. А. [и др.]. Герпес. Этиология, диагностика, лечение. — М., 1986. — 272 с.

Борисенко К. К. Генитальный герпес // Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск, 1997. — С. 32—57.

Вирусные инфекции у онкогематологических больных / под ред. проф. В. Н. Чеботкевича, К. М. Абдулкадырова. — СПб. : Роза Мира, 2002. — 134 с.

Вопросы общей вирусологии : учебное пособие / под ред. проф. О. И. Киселева, И. Н. Жилинской. — СПб. : DJVU, 2007. — 374 с.

Гаранжа Т. А., Ярославцева Н. Г., Туполева Т. А. [и др.]. Учет вирусных инфекций в дифференциальной диагностике заболеваний крови // Русский журнал СПИД, рак и общественное здоровье, 2005. — Т. 9, № 2. — С. 54.

Долгих Т. И. Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний : пособие для врачей. — Омск, 2005. — 44 с.

Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. — М. : Медицинская литература, 2006. — 264 с.

Исаков В. А., Борисова В. В. Лабораторная диагностика герпетической инфекции // Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск, 1997. — С. 20—31.

Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В. Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика : руководство для врачей. — СПб. : Лань, 1999. — 190 с.

Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 300 с.

Исаков В. А., Рыбалкин С. Б. Герпесвирусная инфекция // Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях : руководство для врачей. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 164—214.

Краснов В. В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника. Диагностика. Современные принципы лечения. — СПб. ; Н-Новгород, 2003. — 75 с.

Носик Н. Н., Стаханова В. М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций // Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия, 2000. — № 2. — Т. 2. — С. 70—77.

Перадзе Х. Д. Особенности лабораторной диагностики первичной и хронической ВЭБ-инфекции // Тез. Всерос. науч. конф. «Клинические перспективы в инфектологии». — СПб., 2001а. — С. 153.

Полетаев А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология : избранные лекции. — М. : Мед. информ. агентство. — 2007. — 180 с.

Семенов А. В., Ващукова С. С. Лабораторная диагностика внутриутробных инфекций : метод. рекомендации. — СПб., 2008. — 105 с.

Степанова Е. В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция : учебно-методическое пособие для врачей. — СПб., 2009. — 59 с.

Тимченко В. Н., Чернова Т. М. Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения // *Terre Medica*, 2006. — № 1. — С. 62—65.

## Глава 5

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Спектр клинических проявлений ГИ отличается значительным разнообразием. Он зависит от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса. Так, более тяжелое течение заболевания отмечается после первичного инфицирования, когда отсутствуют специфические антитела к вирусу герпеса, у детей раннего возраста с незрелой иммунной системой, при иммунодефицитных состояниях различного генеза (Исаков В. А. [и др.], 2004; Папуашвили М. Н. [и др.], 2004; Рахманова А. Г. [и др.], 1997). Известны различные клинические формы ГИ: поражение кожи различной локализации, слизистой оболочки рта, половых органов, глаз (до 60—65 % патологии роговицы связано с герпесвирусами), центральной и периферической нервной системы, герпетические ОРЗ, а также висцеральные формы (пневмония, гепатит, энцефалит и др.). Кроме того, выделяют генерализованный герпес, ГИ новорожденных и ВИЧ-инфицированных.

Широко распространены герпетические поражения кожи и слизистых оболочек (полости рта, конъюнктив, урогенитального тракта), обусловленные ВПГ-1, ВПГ-2 и ВВО. При поражении кожи ВПГ типичные высыпания чаще всего локализуются в области красной каймы губ, периорально, в области крыльев носа, век и щек, ушей, на кистях, в области ягодиц. Герпетическое поражение слизистой полости рта может проявляться в форме стоматита (афтозного стоматита), гингивита, фарингита. На месте пузырьковых высыпаний образуются поверхностные эрозии, есть болезненность, гиперсали-

вация. Чаще отмечается кожный герпес от небольшого по площади везикулеза преимущественно в области границы кожи и красной каймы губ до распространенных поражений с выраженным регионарным лимфаденитом, интоксикацией, сопровождающей, как правило, генерализованные формы инфекции, которые возникают на фоне приобретенного или врожденного иммунодефицитного состояния. На фоне ИДС характерно развитие тяжелых язвенно-некротических поражений половых органов, в том числе при СПИДе. Часто встречается региональный лимфаденит, иногда — лимфостаз и как результат — слоновость половых органов.

Как уже отмечалось, вирусы герпеса могут поражать самые разнообразные органы и ткани. Так, 16 % вирусных ОРЗ обусловлено вирусами герпеса. Вирус гриппа А и аденовирусная инфекция могут быть кофактором активации ГИ. Чаще активация латентной ГИ отмечается у лиц старше 35 лет, причем у этих больных клинические проявления более выраженные и продолжительные (Исаков В. А. [и др.], 2004). Показано участие вирусов герпеса в генезе эзофагитов, являющихся частой причиной геморрагий верхних отделов пищеварительного тракта, острого ретинального некроза. ВПГ может вызывать врожденные пороки развития.

Весьма часто бывают герпетические поражения нервной системы. Практически пятую часть спорадических вирусных энцефалитов вызывают ВПГ, в подавляющем большинстве случаев (95 %) — ВПГ-1. Заболевание чаще всего встречается в возрасте от 5 до 30 лет и старше 50 лет. В структуре вирусных энцефалитов ВПГ (50,6 %) преобладает у детей первых лет жизни, у дошкольников (25 %) — вирус ветряной оспы (Скрипченко Н. В. [и др.], 2004). У детей и молодых людей герпетический энцефалит может развиваться при первичном инфицировании, а также быть одним из поражений организма при генерализованном инфекционном процессе. В общей заболеваемости людей серозным менингитом герпетический менингит составляет 0,5—3 %. Как правило, заболевание развивается у лиц с первичным ГГ. Возможно проникновение ВПГ в мозг гематогенным или ретроаксональным путями. Не исключено первичное размножение вирусов в ганглиях с последующим распространением в мозг (Рахманова А. Г., 2000). Для диагностики энцефалитов предложено определение концентрации ферритина, S-100 белка, IgM-антител, а также противогерпетических антител в спинномозговой жидкости. Авторы считают, что существенное значение для хорошего прогноза имеет продукция локальных антител к ВПГ на 8—14-й дни болезни, возрастание титра IgG антител и визуальное обнаружение олигоклональных полос иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости и сыворотках, а также появление иммунных комплексов.



Вирусы простого герпеса могут поражать печень, вызывая герпетические гепатиты у новорожденных детей и детей до 3 лет, а также у пожилых людей, что можно диагностировать прижизненно с помощью биопсии или посмертно. Редкими формами герпетического поражения внутренних органов являются герпетические панкреатит, гломерулонефрит, идиопатическая тромбоцитопения, энтероколит.

## 5.1. Инфекции, обусловленные вирусами простого герпеса

Группа заболеваний, обусловленных вирусом простого герпеса, характеризуется поражением кожи, слизистых оболочек, центральной нервной системы, а иногда и других органов (Шишкин М. К., Исаков В. А., Ермоленко Д. К. [и др.], 2005).

**Классификация.** Общепринятой клинической классификации ГИ в настоящее время нет. По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса, группируются по локализации поражений следующим образом.

- B00 Инфекции, вызываемые вирусом герпеса (*herpes simplex*)
- B00.0 Герпетическая экзема
- B00.1 Герпетический везикулярный дерматит
- B00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит
- B00.3 + Герпетический менингит (G02.0)
- B00.4 + Герпетический энцефалит (G05.1)
- B00.5 + Герпетическая болезнь глаз
- B00.7 Диссеминированная герпетическая болезнь
- B00.8 Другие формы герпетических инфекций
- B00.9 Герпетическая инфекция неуточненная
- A60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (*herpes simplex*)
- A60.0 Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта
- A60.1 Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки
- A60.9 Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная

Различными авторами предложены рабочие классификации ГИ (Баринский И. Ф., 1988; Вихляева Е. М., 1995).

## **Классификация герпетической инфекции**

(Лебедев В. В. [и др.], 2000)

*По механизму заражения:*

1. Приобретенная:
  - первичная;
  - рецидивирующая (вторичная).
2. Врожденная (внутриутробная инфекция).

*По форме течения инфекционного процесса:*

1. Латентная — бессимптомное носительство.
2. Локализованная.
3. Распространенная.
4. Генерализованная (висцеральная, диссеминированная).

*По локализации поражений:*

1. Кожа: простой герпес, герпетическая экзема, язвенно-некротический герпес, зостериформный герпес.
2. Слизистые оболочки полости рта и ротоглотки: стоматит, гингивит, фарингит, тонзиллит.
3. Верхние дыхательные пути: острое респираторное заболевание.
4. Глаза: кератит, кератоконъюнктивит, ирит, иридоциклит.
5. Урогенитальные органы: уретрит, цистит, вульвовагинит, цервицит.
6. Нервная система: менингит, энцефалит, менингоэнцефалит.
7. Внутренние органы: эзофагит, пневмония, гепатит, гломеруло-нефрит.

*По тяжести течения заболевания:*

1. Легкая.
2. Средняя.
3. Тяжелая.

Авторы выделяют следующие варианты течения простого герпеса (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1991), отраженные в классификации.

## **Клиническая классификация простого герпеса**

(Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1991)

*1. В зависимости от продолжительности присутствия вируса в организме:*

- 1.1. Непродолжительная циркуляция ВПГ в организме:
  - а) острая форма;
  - б) инappарантная (бессимптомная) форма.
- 1.2. Длительная персистенция ВПГ в организме:
  - а) латентная форма;
  - б) хроническая форма (с рецидивами);
  - в) медленная форма инфекции.

2. С учетом механизма заражения:

2.1. Врожденная.

2.2. Приобретенная:

- а) первичная;
- в) генерализованная.

3. Формы простого герпеса с учетом распространенности процесса:

- а) локализованные;
- б) распространенные;
- в) генерализованные.

4. В зависимости от клиники и локализации патологического процесса:

4.1. Типичные формы:

- а) герпетические поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (стоматит, гингивит, фарингит и др.);
- б) герпетические поражения глаз: офтальмогерпес (конъюнктивит, кератит, иридоциклит и др.);
- в) герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук и т. д.);
- г) генитальный герпес (поражение слизистых оболочек полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала, промежности, ягодиц и т. д.);
- д) герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит, ганглионит, ганглио-неврит и т. д.);
- е) генерализованный простой герпес (пневмония, гепатит, эзофагит, сепсис).

4.2. Атипичные формы:

- а) отечная;
- б) зостериформный простой герпес;
- в) герпетиформная экзема Капоши (варицеллиформный пустулез Капоши);
- г) язвенно-некротическая;
- д) геморрагическая;
- е) геморрагически-некротическая.

Следует отметить, что атипичные формы герпеса чаще встречаются у лиц с ИДС различного генеза. Полагаем, что знакомство с классификациями ГИ поможет врачам правильно оценить клиническую форму и тяжесть болезни, назначить рациональную терапию.

Клинические проявления ГИ отличаются значительным разнообразием. Они зависят от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса, а также от механизма и способа заражения, места пребывания возбудителя в организме. Мы уже отмечали,

что с учетом механизмов заражения выделяют врожденную и приобретенную ГИ. Последняя может быть первичной и вторичной (рецидивирующей).

*Поражения кожи* при первичном ПГ могут быть различной локализации. После инкубационного периода (2—14 дней) появляется интоксикация, температура тела повышается до 39—40 °С, отмечаются слабость, головная боль, снижение аппетита. Типичные высыпания чаще локализуются в области красной каймы губ, периорально, в области крыльев носа, на кистях, в области ягодиц. При рецидивах ПГ на коже отмечаются ограниченный отек и гиперемия, на фоне которых появляются везикулы с прозрачным серозным содержимым. Позже везикулы вскрываются и образуются мелкие эрозии, которые могут сливаться с формированием более обширного дефекта с полициклическим контуром. Экссудат пузырьков сохнет и образуются корочки. Нередко отмечается регионарный лимфаденит. В период с 7-го по 10-й день болезни корочки отпадают, эрозии эпителизируются. Часто перед появлением пузырьков больные отмечают так называемые симптомы-предвестники: субъективные ощущения боли, зуда и жжения в месте будущих высыпаний. Возможны продромальные явления (субфебрильная температура, головная боль, слабость). Рецидивы ПГ возникают в холодное время года, после перенесенных гриппа и ОРЗ, обострения хронических заболеваний.

*Локализация ПГ на слизистых оболочках.* Острый герпетический стоматит — довольно частая клиническая форма первичной ГИ. При этом могут быть проявления гингивита, глоссита, герпетической ангины. При первичной ГИ могут внезапно появиться единичные или множественные везикулы на любом участке слизистой оболочки ротоглотки. На слизистой щек, десен, языка, реже — на мягком и твердом небе возникают отек и гиперемия, а через несколько часов появляются везикулы, которые вскрываются, и на их месте образуются мелкие эрозивные и язвенные дефекты. Беспокоит боль и жжение в месте высыпаний, саливация, отмечается регионарный лимфаденит. У больных на фоне ИДС (онкогематология, ВИЧ-инфекция) возможны длительно не заживающие эрозии и язвы, которые из-за сильных болей затрудняют прием пищи и жидкости. Клиническое выздоровление наступает через 2—3 нед. При первичной ГИ возможно сочетанное поражение кожи губ и слизистых полости рта, чаще — у детей.

При *первичном лабиальном герпесе* в месте внедрения вируса появляется красное пятно, затем — сгруппированные пузырьки с серозным (иногда гнойным) содержимым. Через 1—3 дня пузырьки вскрываются с образованием эрозий, возможны неглубокие язвы, после отторжения которых остаются нежные атрофические рубчики. Нередко процесс распространяется на обе губы, выражены вос-

палительные явления, площадь поражения бывает значительной и охватывает периоральную область. В таких случаях выздоровление наступает через 4 нед. (Самгин М. А., Халдин А. А., 2002). Высыпания не мигрируют и рецидивируют чаще на одних и тех же участках кожи и слизистых. При ГИ типичная пузырьковая сыпь чаще бывает на лице, слизистой полости рта, конъюнктиве и слизистых аногенитальной области (Аравийский Е. Р. [и др.], 2000).

*Первичный герпес новорожденных* встречается редко, однако может протекать крайне тяжело, с летальным исходом на 4–20-й день болезни. Заражение вирусами простого герпеса, преимущественно ВПГ-2, происходит во время родов при прохождении плода по родовым путям (генитальный герпес матери) или внутриутробно (как восходящим, так и гематогенным путем) при разрыве плодного пузыря (Исаков В. А. [и др.], 1996; Козлов В. И., Пухнер А. Ф., 2003; Ярославский В. К. [и др.], 1996). При этом происходит генерализация инфекционного процесса с поражением кожи, слизистых и жизненно важных органов (ЦНС, печень, легкие, селезенка, надпочечники), развитие ДВС-синдрома, который сопровождается высокой летальностью (65 %). Везикулезная герпетическая сыпь необильная либо распространенная с обширным поражением кожи и слизистых.

В отличие от взрослых, герпетические высыпания у детей появляются лишь в поздней стадии заболевания. Иногда возникает зостериформное расположение пузырьков с локализацией сыпи с одной стороны по ходу крупных нервных стволов (Самгин М. А., Халдин А. А., 2002). Инфицирование новорожденных ВПГ-1 происходит в постнатальном периоде при контакте с членами семьи, страдающими латентной или манифестной формами заболевания, а также в результате внутригоспитальной передачи вирусов в период нахождения в стационаре. Генерализованная ГИ развивается не только у новорожденных, но и у взрослых людей с иммунодефицитными состояниями (страдающих лимфогранулематозом, онкологическими заболеваниями, длительно принимающих глюкокортикоиды и цитостатики, ВИЧ-инфицированных и др.).

*Герпетический стоматит* (ГС) — часто встречается у детей, у которых на долю ГС приходится 80 % всех заболеваний слизистых оболочек. Около 70 % детей с ГС — в возрасте от 1 года до 3 лет (Дроботько Л. Н. [и др.], 2000). Выделяют следующие периоды болезни: инкубационный, продромальный, период развития болезни, угасания и клинического выздоровления. При среднетяжелом течении ГС выражены симптомы токсикоза и поражения слизистой оболочки полости рта во все периоды болезни. Появлению элементов поражения на слизистой полости рта предшествуют лимфадениты — двусторонние, подчелюстные, шейные (в течение 7–10 дней). Воз-

можны катаральная ангина или симптомы ОРЗ. На фоне отечности слизистой наблюдаются высыпания как в полости рта, так и на коже лица приротовой области, причем в полости рта имеются от 10 до 25 элементов поражения. Усиливается саливация, отмечаются гингивит и кровоточивость десен. Высыпания могут рецидивировать. В крови СОЭ 20 мм/ч, лейкопения, редко — лейкоцитоз. У лиц со сниженным иммунным статусом возможно появление язвенного гингивита.

В последние годы появились сообщения, указывающие на возможность формирования резистентных штаммов ВПГ при использовании АЦ. Причем устойчивые к АЦ штаммы вируса герпеса чаще выделяются у больных с герпетическими пневмониями, энцефалитами, кожно-слизистой формой ГИ на фоне выраженного иммунодефицита, а также у детей до 2 лет.

При обследовании на герпес больной девочки 8 мес. с герпетической экземой Капоши нами были одновременно выделены из поражений разной локализации два штамма ВПГ-1, резко отличающихся друг от друга по чувствительности к АЦ (штамм ВПГ-1/Санкт-Петербург/34/93 был резистентен к АЦ, а штамм ВПГ-1/Санкт-Петербург/35/93 — умеренно чувствителен к АЦ), а также по инфекционной активности на различных клеточных культурах. Изучен антигенный профиль вирусов по отношению к эталонному и современному штамму ВПГ-1/Ленинград/248/88. Следует отметить, что этот ребенок никогда не лечился АЦ. По всем изученным признакам изоляты ВПГ, выделенные одновременно от одного больного, имели отличия (Брызжикова Т. С. [и др.], 1995). Мы считаем, что эти данные подтверждают положение о разнообразии циркулирующей популяции ВПГ и, скорее всего, отражают существование нескольких механизмов формирования этого разнообразия — суперинфекция индивида неидентичным штаммом, мутации и рекомбинации отдельных клонов, составляющих локальную вирусную субпопуляцию в инфицированном организме (Цилинский Я. Я., 1988; Buchman T. Y. [et al.], 1978).

Таким образом, клинический полиморфизм ГИ обусловлен не только индивидуальными защитными реакциями организма, но и разнообразием циркулирующих ВПГ. Изменчивость антигенных и биологических свойств штаммов ВПГ продолжается, но происходит медленнее, чем у вирусов гриппа или ВИЧ. Штаммы ВПГ-1, имеющие сниженную инфекционную активность в клеточных культурах и антигенно отличный от эталона профиль, могут вызывать тяжелое течение ГИ на фоне сниженного иммунитета. Большинство резистентных к АЦ вариантов ВПГ выделено у детей до 2 лет. На наш взгляд, тестирование клинических изолятов ВПГ на чувствитель-

ность к химиопрепаратам (ХП) является необходимым звеном индивидуальной тактики ведения больных ГИ, особенно в тех случаях, когда имеет место тяжелое течение заболевания, а терапия носит неэффективный характер (Брызжикова Т. С. [и др.], 1995; Исаков В. А. [и др.], 1991; 2006).

Важно отметить, что ГИ нередко протекает *на фоне сопутствующей патологии*. Так, при обследовании 575 взрослых больных с ПГ было установлено, что частота многих сопутствующих заболеваний, диагностированных ранее и безуспешно лечившихся врачами различных специальностей (к которым впервые обратилось 56,3 % пациентов с длительно рецидивирующей ГИ), значительно превышала аналогичные показатели у больных с хронической вирусной инфекцией другой этиологии. На фоне длительной виремии ВПГ больные лечились у терапевтов с диагнозами: хронический бронхит — 18,2 %, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта — 81,2 % больных. Пациентки с ГГ длительно курировались врачами по поводу эрозии шейки матки (45 %), хронического аднексита (25 %), вульвовагинита (21 %), нарушений менструального цикла (13 %), кист яичников (12 %), миомы матки в возрасте до 40 лет (5 %). Осложненный акушерский анамнез зарегистрирован у 19,5 % больных. При ГГ у мужчин хронический простатит отмечен у 33,7 % больных, хронический пиелонефрит — у 15 %. Лимфаденопатия и периодический субфебрилитет наблюдались у 59 и у 76 % соответственно, но на эти синдромы врачи не обращали внимание. Авторы считают, что большинство вышеуказанных «сопутствующих» заболеваний нельзя трактовать как фоновую патологию, а с определенной долей уверенности — как проявление органичной патологии при ГВИ (Турьянов М. Х. [и др.], 2004).

Установлена этиологическая связь различных сердечно-сосудистых заболеваний с инфекционными агентами, причем не только классических форм внутрисердечных инфекций (эндокардит), миокардита, но и атеросклероза, ишемической болезни сердца (Nieto F. J. 1998; Ngeh J., Gupta S., 2000). Известно, что хроническая вирусная или бактериальная инфекция (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*) может стимулировать как локальный, так и системный воспалительный процесс, который, в свою очередь, может инициировать и поддерживать повреждение сосудистого эндотелия и, таким образом, играть важную роль в атерогенезе (Бойцов С. А. [и др.], 2001; Павлюкевич Д. В., Бала М. А., 2001; Melnick J., 1992; Gupta S. [et al.], 1997).

Данные последних лет позволяют предположить, что отложение холестерина, основного строительного материала атеросклеротической бляшки, начинается в месте поражения эндотелия сосуда ГВ при вирусемии (Fabricant C. G., Fabricant J., 1985). Различные ГВ вы-



деляют из атеросклеротических бляшек людей — ЦМВ, ВПГ (Амвросьева Е. В. [и др.], 1993; Исаков В. А. [и др.], 2003; Melnick J. [et al.], 1990). Исследование больных, подлежащих хирургическому лечению вследствие атеросклеротических изменений сосудов и сердца, показало, что у 70 % из них обнаружен высокий титр антител к ВПГ и ЦМВ (Vamashiroya R., 1988). О значительной роли ГВ в инфицировании атеросклеротических изменений в стенке сосудов свидетельствует и тот факт, что у 80 % больных, подвергшихся пересадке органов на фоне хронической ЦМВ-инфекции, в трансплантате развились выраженные атеросклеротические изменения (Gratton M. T., 1989).

В наших исследованиях сыворотка крови 30 больных 50–75 лет с острым инфарктом миокарда обследована методом ПЦР в отношении ЦМВ, ВПГ и *C. trachomatis*: в 7 случаях (23,3 %) выявлена ДНК *C. trachomatis* (Исаков В. А., Кукуй Л. М., 2003). Проведено вирусологическое исследование атеросклеротических бляшек, полученных из операционного материала 10 больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. На культуре клеток Vero в 4 случаях выделен ВПГ-2 и от одного больного — ВПГ-1 (50 %). Признаки соматогенного иммунодефицита (ИД) выявлены у всех больных (аппарат «Хелпер»). В периоде реконвалесценции 20 больным инфарктом миокарда дополнительно к базисной терапии (БТ) вводили внутримышечно по схеме 5 инъекций 12,5 % раствора циклоферона, 10 больных получали БТ. После курса циклоферона ИД сохранился у 10 % лиц, получены на ЭКГ достоверные признаки стабилизации коронарного кровообращения: урежение ЧСС, уменьшение числа предсердных экстрасистол, вырос индекс напряжения, нормализовался показатель ригидности ритма.

Влияние внутриклеточных инфекционных микроорганизмов на течение ишемической болезни сердца (ИБС) было показано в работе Мангутова Д. А., Филиппова А. Е. (2004). Обследовали биохимически, серологически 102 больных, из них 30 — со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса, 34 — с обострением ИБС (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда), 38 — без клинических признаков ИБС. Антитела к токсоплазме, ВПГ-1, ВПГ-2, *C. pneumoniae* определялись значительно чаще в сыворотках больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, чем здоровых людей. Были инфицированы сразу тремя и более инфекциями 70 % этих больных, среди здоровых и больных стабильной стенокардией напряжения доля таких лиц была в 2,7 и 1,8 раза меньше. Выявлена значимая связь средней силы маркеров (фрагмент генома или гомологичные антитела) внутриклеточных инфекций с большей частью факторов сердечно-сосудистого риска,



уровнем провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, а также уровнем эндотелиемии.

*Системная ВПГ-инфекция у пациентов старшего возраста.* На модели системной ВПГ-2 инфекции у престарелых мышей было показано, что уровень IL-17 в крови был резко увеличен за счет продукции iNKT-клетками, что сопровождалось повышенным содержанием активированных нейтрофилов в печени, которые индуцировали некроз гепатоцитов, развитие печеночной недостаточности и летальный исход. Напротив, введение анти-IL-17 антител, а также лизирующих антител против нейтрофилов полностью защищало от некроза печени и развития летального исхода (Stout-Delgado L. M. [et al.], 2010). В этой связи представляется крайне интересным перспектива применения анти-IL-17 иммуноглобулиновой терапии у лиц пожилого возраста с генерализованными вирусными инфекциями.

Нередко герпес протекает на фоне других инфекционных или соматических заболеваний (микст-инфекция). Приводим случай из практики тяжелой генерализованной формы псевдотуберкулеза (ПС) в сочетании с простым герпесом.

Псевдотуберкулез встречается на всей территории России и стран СНГ. Однако наиболее массовые очаги выявлены на Дальнем Востоке, в Сибири, Архангельской, Ленинградской, Новгородской областях, в Санкт-Петербурге.

В последнее время чаще отмечались спорадические случаи ПС. Заболеваемость стабилизировалась за последние 6 лет на уровне 32,0–36,0 случаев на 100 тыс. населения, превышая показатели по России в 6 раз (Жебрун А. Б. [и др.], 2001). Во многом это объясняется активностью антропоургических очагов в Санкт-Петербурге и природных — в Ленинградской и Новгородской областях, а также активной лабораторной диагностикой (Жебрун А. Б. [и др.], 2001; Щербак Л. Л., 2003). Эпидемические вспышки, высокий уровень заболеваемости, возможность тяжелого клинического течения, увеличение количества затяжных и рецидивирующих форм от 3 до 40 %, развитие аллергических осложнений — вот основные черты ПС сегодня. Выделяют генерализованную, абдоминальную, желтушную, артралгическую, скарлатиноподобную и другие формы ПС (Рахманова А. Г. [и др.], 2001; Сомов Г. П., 1979).

Серьезной проблемой для диагностики и терапии считают развитие смешанных, или микст-инфекций, при которых наблюдается сочетанное воздействие на организм двух или более возбудителей вирусной, бактериальной или иной этиологии. Среди инфекционных заболеваний человека на долю смешанных инфекций приходится до 50 % случаев. Необходимо отметить, что микст-инфекции существенным образом отличаются от самостоятельных нозологических

форм, вызываемых аналогичными возбудителями, своеобразным развитием патологического процесса в организме и клиническими проявлениями, более тяжелым течением и частыми неблагоприятными исходами (Ляшенко Ю. И. [и др.], 1989). Так, например, летальность при моноинфекции брюшного тифа составляет 0,2–0,3 %. Если брюшной тиф начинается одновременно с острым кишечным амебиазом, то летальность составляет 1,2 %, на фоне хронического кишечного амебиаза — 9,5 % (Казанцев А. П. [и др.], 1986; Ляшенко Ю. И. [и др.], 1989).

*Клинический пример.* Больной Н., 50 лет, инженер; заболел остро 25.06.2003 г. С первых часов болезни отмечал сильную головную боль в височной области, тошноту, тупые боли в животе, боли в мышцах конечностей, спины. Температура тела повысилась до 39 °С. В течение недели самочувствие больного не улучшалось. К врачу не обращался, лечился симптоматически. Дважды были обмороки. В ночь на 5.07.2003 г. усилились головные боли, а на коже конечностей и туловища появилась обильная, яркая сыпь без зуда. В связи с ухудшением самочувствия 6.07.2003 г. (на 13-й день болезни) был госпитализирован в инфекционный стационар с диагнозом ветряная оспа (?).

Контакты с инфекционными больными отрицает. Постоянно выезжал на дачу, где видел в доме мышевидных грызунов. Употреблял в пищу салаты из овощей. Инфекционные заболевания в прошлом отрицает. В анамнезе два сотрясения головного мозга, с 1998 г. — язвенная болезнь (язва 12-перстной кишки) в стадии ремиссии.

При поступлении в стационар состояние больного тяжелое, жалобы на сильную головную боль, тошноту, сухость во рту, саднение за грудиной. При объективном исследовании пациент в сознании, на коже туловища и конечностей обильная яркая пятнистая (диаметр 1–2 см) сыпь, а также элементы сыпи с инфильтратом в основании по типу нодозной эритемы. В центре элементов сыпи на коже спины, живота расположены везикулы (от одной до 8 в пределах одного нодозного элемента) с небольшим количеством серозного содержимого. Инъецированность сосудов склер, периферические лимфоузлы не увеличены.

В зеве разлитая гиперемия слизистых оболочек небных дужек, мягкого неба, миндалин не увеличены. Пульс 100 уд/мин, с редкими экстрасистолами, хорошего наполнения. Границы сердца в норме, тоны приглушены, АД 130/80 мм рт. ст. В легких — без патологии.

Язык умеренно обложен налетом у корня, кончик и края яркие, сосочки сглажены. Живот не вздут, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги по срединно-ключичной линии справа на 2 см, край ровный, закругленный. Пальпируется нижний край селезенки. Поколачивание по пояснице безболезненное. Менингеальных симптомов нет, стул и мочеиспускание в норме. В приемном отделении врач констатировал у пациента ГИ, менингит (?). Однако при первичном осмотре в отделении врачи с учетом клинико-эпидемиологических данных не могли отказаться от диагноза ПС.

В течение первой недели пребывания в стационаре состояние больного оставалось тяжелым. Сохранялась значительная интоксикация, температура тела 39–40 °С. 7 июля появилась нечеткая ригидность мышц затылка, жалобы на боли в сердце. Гепатолиенальный синдром отмечался до 25-го дня пребывания в больнице (37-й день болезни). Больной осмотрен невропатологом, диагноз менингита отменен.

С поступления в стационар пациента тщательно обследовали в отношении тифо-паратифозной группы заболеваний, дизентерии, ПС, иерсиниоза, лептоспироза (бактериологическое и серологическое обследование). Проведено биохимическое, иммунологическое исследование.

При поступлении (6.07.2003) общий анализ крови: Hb — 150 г/л, Эр —  $4,5 \cdot 10^{12}/л$ , цв. пок. — 1,0. Лейкоциты —  $8,0 \cdot 10^9/л$ , нейтрофилы: п — 19 %, с — 60 %, лимфоциты — 19 %, моноциты — 2 %. Анализ мочи: уд. вес — 1,011, белок — 0,033 г/л, эпителий плоский — 0–1 п/зр, лейкоциты — 1–3 п/зр, эритроциты — 10–12 п/зр, цилиндры гиалиновые — 0–1 п/зр. Анализ крови 14.07.2003 (21-й день болезни): Hb — 128 г/л, Эр —  $3,9 \cdot 10^{12}/л$ , цв. пок. — 0,98. Лейкоциты —  $6,5 \cdot 10^9/л$ , миелоциты — 1 %, нейтрофилы: п — 7 %, с — 60 %, лимфоциты — 20 %, моноциты — 12 %, СОЭ — 62 мм/ч.

Протеинограмма от 27.07.2003: общий белок — 71,2 г/л, альбумины — 49,6 %, глобулины: альфа 1 — 5,6 %, альфа 2 — 9,6 %, бета — 10,4 %, гамма — 24,8 %. Показатели аланинаминотрансферазы (АлАТ) — 1,41–0,1 ммоль/л, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) — 0,68–0,39 ммоль/л, сиаловых кислот — 0,300 усл. ед. Содержание калия в крови — 5,1 г/л, натрия — 138 г/л. Состояние Т-клеточного звена иммунитета — уровень CD4 и CD8 лимфоцитов был снижен, коэффициент CD4/CD8 — 1,1 (норма 1,4).

Обследование на ПС (от 09.07.2003): из испражнений больного выделили антигены иерсиний псевдотуберкулеза 1 серовара

в ИФА с антительным диагностикумом, реакция резко положительная. При обследовании парных сывороток в РНГА с псевдотуберкулезным диагностикумом титры специфических антител были в I сыворотке 1 : 100 (14-й день болезни) и во II сыворотке 1:400 (27-й день болезни). В реакции агглютинации (27-й день болезни) с живой культурой палочки ПС 1 серовара получен диагностический титр сыворотки 1 : 160. Известно, что высокой вирулентностью обладают возбудители ПС, выделенные от больных scarlatinopodobnoy и смешанной формами, а также с овощей (Жебрун А. Б. [и др.], 2001). Содержимое везикул трижды обследовали на ВПГ-1 методом МФА: получен трижды положительный ответ. Таким образом, клинико-лабораторно подтверждены псевдотуберкулез и простой герпес.

В процессе наблюдения за больным были выявлены некоторые особенности в клиническом течении микст-инфекции. 11–12 июля, на 7-й день госпитализации (19-й день болезни) больной жаловался на слабость, тяжесть при дыхании. При осмотре отмечены вялость, кожа бледная, одышка во время разговора до 32 дыхательных экскурсий в минуту. Пульс 84 уд/мин (температура тела 37,8–38,5 °C), удовлетворительного наполнения. Левая граница сердца — по левой срединно-ключичной линии, тоны приглушены, выслушивается систолический шум на верхушке и шум трения перикарда во 2-м межреберье слева (четко выслушивается в коленно-локтевом положении). АД 140/70 мм рт. ст. В легких, органах брюшной полости без особенностей.

Больному сделана ЭКГ. Заключение: синусовый ритм. Большие диффузные мышечные изменения, по-видимому, за счет перикардита и миокардита (подъем *ST* с переходом в отрицательный *T* в отведениях V 4, V5, V6, V7. В остальных отведениях зубец *T* плоский).

Было проведено дополнительное биохимическое обследование крови. Уровень креатинфосфокиназы (КФС) от 16.07.2003 (23-й день болезни) составил 30 мкмоль/л (норма 0), а лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 191 ед/л (норма 40–160 ед/л), изоферменты ЛДГ: ЛДГ1 и ЛДГ2 — 29 % (норма до 40 %). Повторные исследования, выполненные через 2 нед., имели следующие показатели: активность КФС — 0, ЛДГ — 200 ед/л, ее изоферменты ЛДГ1 и ЛДГ2 — 37,5 %. В этот же период почти полностью отсутствовали аускультативные изменения при выслушивании сердца, исчезли одышка, цианоз. Состояние пациента было удовлетворительным. На ЭКГ констатировали синусовый ритм, мышечные изменения значительно уменьшились.

Герпетическая сыпь на коже, появившаяся у больного на 12-й день болезни, была не совсем типична для простого герпеса. Так, не было буллезных элементов, а имеющиеся микровезикулы, располагаясь только в пределах эритематозных и нодозных элементов, частично трансформировались в поверхностные корочки, а частично рассосались с последующей отслойкой эпидермиса. До 22—23-го дня болезни отмечались подсыпания новых элементов герпетической сыпи. По-видимому, можно думать о резком снижении функциональной активности Т-лимфоцитов дермы.

Считают, что при смешанной инфекции взаимодействие болезнетворных микроорганизмов часто протекает на фоне выраженной алергизации и аутоиммунизации, что сопровождается нарушением резистентности к бактериальным агентам. У нашего пациента также имелись клинические признаки, являющиеся проявлением аутоиммунных патологических реакций. Так, отмечалась выраженная нодозная эритема, артралгии, затяжной панкардит. HLA-фенотипирование сыворотки выявило присутствие антигенов HLA A-1, -2, B-5, -17, Cw-4, DR-3, -5. Известно, что у больных с патологически повышенной иммунореактивностью (при аутоиммунных заболеваниях и аллергиях) отмечается увеличение частоты фенотипа HLA A-1, D-8, DR-3 или антигена HLA DR-3, реже HLA DR-5 (Бондаренко А. Л., 1999; Gyodi E. [et al.], 1981). Следует подчеркнуть, что с наличием антигенов HLA B-8, DR-3 в фенотипе больных аутоиммунными заболеваниями связывают выраженное подавление Т-лимфоцитов супрессоров, что, в свою очередь, может привести к нарушению баланса иммунной системы и активации функции эффекторных клеток (Бондаренко А. Л., 1999).

С поступления в стационар больной Н. получал адекватную комплексную терапию — дезинтоксикационные, антибактериальные, десенсибилизирующие и симптоматические средства, сердечные гликозиды. Назначались аминокликозиды в сочетании с левомецетином перорально, преднизолон внутривенно по 60—90 мг/сут. Резкое снижение температуры (температурный «врез»), уменьшение интоксикации мы отметили на 9-й день госпитализации, когда сменили антибиотики на левомецетин сукцинат по 1,0 г 3 раза в сутки (10 дней), затем кевзол в сочетании с пероральным приемом преднизолона, начиная с 30 мг/сут с постепенным снижением дозы в течение 45 дней. Ацикловир назначался в обычной дозе 7 дней. Проведен курс инъекций циклоферона по схеме (23 дня). Больной был выписан из стациона-

ра на 45-й день госпитализации (57-й день болезни) в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, анализ данного клинического случая подтвердил у больного псевдотуберкулез, генерализованную форму, тяжелое течение. Осложнение — затяжной панкардит (миоперикардит). Заболевание протекало, по-видимому, на фоне латентной герпетической инфекции, которая впервые манифестировалась у пациента в связи с выраженным угнетением Т-клеточного иммунитета, снижением неспецифической резистентности организма (Исаков В. А. [и др.], 2004). Следует отметить, что инфекционный процесс смешанной этиологии не является простой суммой изменений, вызванных отдельными микроорганизмами-возбудителями. Принципиально он отличается тем, что развивается в условиях взаимоотягивающего действия болезнетворных агентов.

*Неврологические осложнения* в значительной степени утяжеляют течение инфекций и нередко являются причиной гибели больных (Барнштейн Ю. А., 1988; Ващенко М. А., Тринус Е. К., 1977). Неврологические симптомы при гриппе и других вирусных инфекциях чаще наблюдаются в виде скоропроходящих симптомов поражения центральной и периферической нервной системы, а также в виде оформленных неврологических синдромов — менингеального и менингоэнцефалитического, обусловленных циркуляторными церебральными расстройствами, серозного или геморрагического менингита и менингоэнцефалита, энцефаломиелита, радикулита, неврита и т. д. (Ващенко М. А., 1977; Лобзин В. С., 1985).

Довольно часто вирусы и их антигены, а также антитела к ним выделяются из cerebro-спинальной жидкости (ЦСЖ), головного мозга и других органов больных и погибших от вирусных инфекций (Исаков В. А. [и др.], 1993; Протас И. И. [и др.], 2009; Цинзерлинг В. А., 1993; Ющук Н. Д. [и др.], 2005). При этом ЦСЖ может оставаться интактной (в случае быстро проходящих менингоэнцефалитических симптомов) либо иметь все признаки воспалительного процесса, характерного для серозного менингита. Считают, что выраженная интоксикация (и действие продуктов клеточного метаболизма), угнетение иммунитета и изменение чувствительности гематоэнцефалического барьера могут быть причинами тяжелого течения вирусной инфекции с поражением нервной системы (Зимина И. В. [и др.], 1994; Скрипченко Н. В. [и др.], 2003; Cardelli-Cangiano P. [et al.], 1987).

Наиболее часто возбудителями серозных менингитов являются энтеровирусы (Коксаки и ЕСНО), арбовирусы, вирусы эпидемиче-

ского паротита и лимфоцитарного хориоменингита, ВПГ-1, ВПГ-2, ВИЧ (Ващенко М. А., Тринус Е. К., 1977; Лобзин Ю. В. [и др.], 2004). Реже причиной асептического менингита могут стать: аденовирусы, ЦМВ, ВЭБ, вирусы гриппа, ветряной оспы, кори, парагриппа (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Ващенко М. А., Тринус Е. К., 1977; Исаков В. А. [и др.], 1989; 1998; Лобзин В. С., 1985; Рахманова А. Г., [и др.], 1995). Следует отметить, что этиологический диагноз серозных менингитов (и менингоэнцефалитов) удастся установить в 50—70 % случаев.

Обобщение и анализ работ последнего времени свидетельствует об автономности иммунных процессов или их отдельных звеньев в головном мозге, что заставляет по-иному подходить к проблеме взаимоотношения нервной, иммунной и эндокринной систем, а также к проблеме аутоиммунитета (Малашхия Ю. А., 1986; Сепиашвили Р. И. [и др.], 1996). Меняется представление относительно роли мозга в иммунитете. Считают, что мозг, помимо уже известных психических функций, обладает высокоэффективным набором лимфоидных и нелимфоидных клеточных элементов и их продуктов, осуществляет иммунные функции, а также участвует в генерации и регуляции иммунных ответов ЦНС и общей иммунной системы организма. Таким образом, доказано наличие иммунного барьера мозга (Малашхия Ю. А., 1996; Малашхия Ю. А., Геладзе М. Г., 1988; Сепиашвили Р. И. [и др.], 1996).

*Герпетический энцефалит* (ГЭ) составляет 10—46 % от общего числа энцефалитов и встречается с частотой от 0,3 до 2—4 случаев на 1 млн населения (Сорокина М. Н. [и др.], 1996; Ющук Н. Д. [и др.], 2005; Davison K. L. [et al.], 2000). ГЭ относится к наиболее тяжелым заболеваниям в группе вирусных энцефалитов с летальностью от 20 до 80 % (Протас И. И., 2000; 2009; Сорокина М. Н. [и др.], 1996). Около 30 % случаев ГЭ приходится на детский возраст. Основной возбудитель ГЭ — ВПГ-1 (95 %), на долю ВПГ-2 приходится 5 %. Развитие ГЭ возможно при первичном заражении ВПГ (30 % случаев) либо в связи с реактивацией ранее протекавшей латентно ГИ (70 %). Вирус проникает в мозг гематогенно и, как считают, ретроаксонально (нейронально) из ганглиев тройничного, обонятельного, языкоглоточного и блуждающего нервов, реже — зрительного или глазодвигательного черепных нервов с учетом локализации первичного очага инфекции (Коленова И. В., 2004; Сорокина М. Н. [и др.], 1996; Ющук Н. Д. [и др.], 2005).

Описаны различные **варианты течения ГЭ**. Различают *очаговое* и *диффузное* поражение головного мозга; по течению заболевания различают *острый*, *подострый* и *хронический* энцефалит. При очаговом варианте возникает один или несколько очагов некроза, для



диффузного энцефалита характерно распространенное поражение всего вещества мозга (Белозеров Е. С. [и др.], 2005; Протас И. И. [и др.], 2009; Ющук Н. Д. [и др.], 2005).

Предлагается **алгоритм диагностики ГЭ** (Ющук Н. Д. [и др.], 2005):

острое начало болезни с высокой температурой и длительной лихорадкой →

частые ОРЗ и герпетические высыпания на губах →

измененное сознание, менингеальный синдром, очаговые симптомы выпадения в виде моно- или гемипареза, парестезии и онемения конечностей →

изменения ЦСЖ в виде лимфоцитарного плеоцитоза →

снижение плотности вещества головного мозга при КТ; повышение интенсивности сигнала в передних (лобных, височных, срединных) отделах полушарий головного мозга при МРТ → антитела к ВПГ-1 или выявление ВПГ (ПЦР) в сыворотке крови и ликворе.

*Диагноз: менингоэнцефалит герпетической этиологии.*

ВПГ-1-энцефалит обычно встречается в возрасте между 3 мес. и 6 годами, и его развитие не ассоциировано с известными иммунодефицитными состояниями. Он является наиболее частой формой спорадического вирусного энцефалита в западных странах (1–2 случая на 250 тыс. человек в год). Прогресс в понимании патогенеза ВПГ-1-энцефалита был достигнут сравнительно недавно, когда было показано, что он развивался у лиц, имевших генетические аномалии, ассоциированные со снижением синтеза IFN:

1) аутосомно-рецессивный дефицит UNC-93B (2 случая) с нарушением проведения сигналов через TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 (Casrouge A. [et al.], 2006);

2) аутосомно-доминантный дефицит TLR3 (2 случая) с нарушением сигналов через TLR3 (Zhang S. Y. [et al.], 2007);

3) аутосомно-доминантный дефицит TRAF3 (1 случай) (*Tumor necrosis factor receptor-associated factor 3* — фактор 3, ассоциированный с рецептором ФНО), который проводит сигналы от рецепторов семейства ФНО и от TLR3 и индуцирует синтез IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  и IFN- $\lambda$  (Perez de Diego R. [et al.], 2010).

Полученные данные позволяют заключить, что у части детей ВПГ-1-энцефалит может развиваться как следствие нарушенной продукции в головном мозге ИФН I типа (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ ) и (или) ИФН III типа (ИФН- $\lambda$ ) в ответ на стимуляцию TLR3 двухцепочечной РНК (дц-РНК) интермедиатами ВПГ-1 (Perez de Diego R. [et al.], 2010). Это указывает на особую роль TLR3-зависимого



TRAF3-опосредованной продукции ИФН в предупреждении развития ВПГ-1-энцефалита.

Клиника *острого* ГЭ характеризуется острым или острейшим началом с появлением высокой температуры тела, судорог, с потерей сознания. В 30 % случаев заболевание развивается постепенно, когда в течение нескольких дней повышается температура тела до 37,5–38,5 °С (гриппоподобное состояние), появляются умеренная головная боль, рвота, афазия, эпилептические припадки. На 2–3-е сутки от начала заболевания состояние больных резко ухудшается. Головная боль приобретает распирающий характер, отмечаются гиперестезии, уровень сознания нарушается от оглушения до глубокого сопора. Возможны генерализованные клонико-тонические судороги, галлюцинации. Особенностью развития ГЭ у взрослых является появление широкого спектра психопатических расстройств – от грубо органических до функционально-реактивных (Лещинская Е. В. [и др.], 1990; Мартынова О. В. [и др.], 2006; Сорокина М. Н. [и др.], 1996; Скрипченко Н. В. [и др.], 2003).

Следует отметить, что быстрая постановка диагноза ГЭ имеет жизненно важное значение, так как только клинических симптомов может быть недостаточно. Необходимо убедиться, что у больного энцефалит, а не другое заболевание. Клинически ГЭ может напоминать многие болезни: опухоли ЦНС, абсцессы мозга, нарушения мозгового кровообращения, системные ревматические болезни, острый дебют рассеянного склероза и другие. Для диагностики ГЭ используют вирусологические, серологические и инструментальные методы. Так, метод ПЦР позволяет диагностировать поражения ЦНС в 90–98 % случаев. ГЭ, вызванный ВПГ, часто характеризуется поражением нижних отделов височных долей, что клинически дает симптоматику опухолей мозга соответствующей локализации (Белозеров Е. С. [и др.], 2005). Выделяют следующие поражения ЦНС ВПГ-этиологии (Юшук Н. Д., Степанченко А. В., Деконенко Е. П., 2005):

- острый ГЭ;
- рецидивирующий ГЭ;
- хронический ГЭ:
  - а) хроническая генерализованная ГИ;
  - б) медленный ГЭ;
- «мягкий» вариант хронического ГЭ в виде синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Последний синдром рассматривается как мультифакторное расстройство у генетически предрасположенных людей, при этом провоцирующими факторами могут быть инфекции (все герпесвирусы, в том числе ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7);
- энцефалит новорожденных;

- менингит;
- синдром радикуломиелопатии;
- ганглионевропатия.

Авторы (Ющук Н. Д. [и др.], 2005) предлагают клинические критерии для дифференциальной диагностики герпетического радикулоганглионеврита от поражения межпозвоночных дисков с радикуломиелопатиями, а именно:

- возникновение неврологической симптоматики одновременно с кожными высыпаниями и общеинфекционными симптомами;
- отчетливое распространение болей за пределы корешковых зон;
- сочетание болей с зудом и чувством жжения;
- сочетание нескольких видов нарушения чувствительности, частое появление гиперпатии;
- чувствительные расстройства и вне зоны герпетических высыпаний;
- нерезкая выраженность симптомов тонического напряжения;
- умеренное ограничение объема движений в позвоночнике;
- длительное преобладание симптомов раздражения;
- полный регресс радикулярных симптомов вне рецидивов герпеса;
- отчетливый положительный эффект от противовирусной терапии.

Авторы наблюдали больную Г., 56 лет (в анамнезе — рецидивирующий простой герпес на губах, гипертоническая болезнь II-а степени, ИБС), которая поступила в реанимационное отделение больницы без сознания, с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения». В дальнейшем эту больную перевели в инфекционный стационар, из ликвора и периферической крови методом ПЦР были выделены ВПГ-1, ВЭБ и ВГЧ-6 (Исаков В. А., Макаров В. И., 2006). Была проведена комплексная интенсивная терапия в течение 1,5 мес., которая позволила сохранить пациентке жизнь. Полностью восстановились витальные функции, не осталось очаговых симптомов. К сожалению, произошла полная утрата познавательных и психических функций.

При выполнении МРТ и КТ головного мозга выявлялись признаки диффузного отека головного мозга с явным сужением желудочков мозга и локальные (очаговые) повреждения серого (меньше) и белого вещества, преимущественно в височных долях. При КТ головного мозга могут определяться признаки отека.

При *подостром течении* ГЭ отмечались постепенное ухудшение самочувствия, непостоянный субфебрилитет, общая слабость, головная боль, нарушение мышечного тонуса по типу нарастающей ригидности и медленно прогрессирующая очаговая неврологическая симптоматика в виде гемипарезов, афазии. Отмечалось постепенное

прогрессирование интеллектуально-мнестических нарушений в течение 2—4 нед.

У больных *хроническим ГЭ* длительное время выставляются различные диагнозы, пациенты могут подолгу находиться в психоневрологических стационарах. Хронический ГЭ может иметь признаки астенического синдрома, интеллектуально-мнестические нарушения и незначительный неврологический дефицит в виде пирамидной симптоматики, либо протекать как вяло текущая нейроинфекция, или как вариант медленной инфекции (Белозеров Е. С. [и др.], 2004; Недзьведь М. К. [и др.], 1995). В таких случаях прогрессируют интеллектуально-мнестические нарушения вплоть до деменции. Длительная персистенция ВПГ может происходить в клетках различных отделов ЦНС, определяя клиническую манифестацию, протекающую по типу рецидивирующих и прогрессирующих форм ГЭ. Выделяют клинические формы и синдромы хронического ГЭ (табл. 33).

Таблица 33

**Клинические формы и синдромы хронического ГЭ**  
(Протас И. И., Недзьведь М. К., Хмара М. Е., 2009)

Клинические формы	Количество больных	
	абс. число	%
Менингоэнцефалитическая	11	21,1
Энцефалитическая, в том числе синдромы:	30	57,7
прогрессирующей деменции	11	21,2
прогрессирующей эпилепсии	6	11,5
акинетико-ригидный	7	13,5
стволовой	6	11,5
Энцефаломиелитическая, в том числе:	11	21,1
нисходящий тип	4	7,6
восходящий тип	7	13,5
Всего	52	100

В клинике неврологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова авторы наблюдали больную Д., 57 лет (Ендальцева С. М., Герасименко Д. В., Стукова Л. Н., Исаков В. А., 2011).

*Диагноз:* подострый мультифазный энцефаломиелополирадикулоневрит преимущественно вирусной (ВПГ-1, ЦМВ) этиологии, тяжелое течение.

*Жалобы при поступлении:* слабость в нижних конечностях, задержка мочи.

*Анамнез заболевания:* 01.05.2010 г. Остро возник эпизод дизартрии, головной боли, онемения в области рта. Получала стационарное лечение в городской больнице с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (МРТ — без изменений). Нача-

ло июня — зрительные галлюцинации. Получала стационарное лечение в клинике неврологии СПбГМУ с диагнозом ангиоэнцефалопатия неясной этиологии с очагами дегенеративного характера в обоих полушариях головного мозга. Через несколько недель после выписки снова появились галлюцинации. Лечилась в психиатрическом отделении.

В сентябре 2010 г. выполнена МРТ головного мозга: МР-картина очаговых и диффузных изменений вещества мозга — с учетом локализации зон диффузных изменений (кортикально-субкортикальные отделы мозгового вещества), наличия зоны интракортикального геморрагического пропитывания в правой теменной доле и зоны отека в левой затылочной доле; изменения наиболее характерны для лейкоэнцефалита.

МРТ головного мозга (октябрь 2010 г.) — очаги в височных долях. Госпитализирована в клинику неврологии СПбГМУ. В спинно-мозговой жидкости — положительные реакции ПЦР на ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ. Поставлен диагноз: хронический герпетический, ЦМВ (?) энцефалит. Получала терапию ганцикловиром в/в с положительным эффектом. После выписки и отмены ганцикловира в таблетках (по причине отсутствия препарата) и нейролептиков — возобновление галлюцинаций. 13.12.2010—17.12.2010 — стационарное лечение в институте Бехтерева в связи с возникшей 13.12.2010 слабостью в нижних конечностях, без положительного эффекта. С 20.12.2010 — перестала ходить.

*Неврологический статус при поступлении:*

1. Легкий псевдобульбарный синдром.
2. Центральные рефлекторные верхние парезы.
3. Глубокий нижний периферический парез.
4. Проводниковые расстройства чувствительности (парагиперестезия справа с D12, слева парагиперестезия с L2).
5. Нарушение функции тазовых органов (задержка мочи).

*Данные обследования.*

*Клинический анализ крови:* эритроциты  $4,0 \cdot 10^{12}/л$ , Hb 127 г/л, Тр  $194 \cdot 10^9/л$ , лейкоциты  $4,2 \cdot 10^9/л$ , базофилы  $0,034 \cdot 10^9/л$ , эозинофилы  $0,067 \cdot 10^9/л$ , нейтрофилы  $1,36 \cdot 10^9/л$ , лимфоциты  $1,8 \cdot 10^9/л$ , моноциты  $0,9 \cdot 10^9/л$ . Заключение: абсолютный моноцитоз, относительный лейкоцитоз.

*Биохимический анализ крови:* общий белок 59 г/л, креатинин 0,066 ммоль/л, холестерин 3,3 ммоль/л, глюкоза 2,9 ммоль/л, билирубин общ. 13,6 ммоль/л, билирубин пр. 1,2 ммоль/л, билирубин непр. 12,4 ммоль/л, АлАТ 28 ед/л, натрий 126,3 ммоль/л, калий 4,0 ммоль/л, кальций общ. 2,11 ммоль/л.

*Коагулограмма:* АПТВ 36,4 с, ПВ 11,2 с, ПТИ 93,7 %, МНО 1,07, фибриноген 5,76 г/л.

*Общий анализ мочи:* прозрачная, реакция кислая, белок «-», сахар «-», удельный вес 1010, лейкоциты 3—6 в поле зрения, эритроциты не обнаружены, слизь «+ +», бактерии — дрожжи «+ +».

*Рентгенограмма органов грудной клетки:* без очаговых и инфильтративных изменений.

*Консультации специалистов.* Эндокринолог: вторичный гипотиреоз? Вторичная надпочечниковая недостаточность? Аутоиммунный тиреоидит?

*Дополнительные исследования:*

— МРТ (23.12.2010) грудного отдела спинного мозга: МР-картина структурных изменений грудного отдела позвоночника (миелит?);

— МРТ (12.01.2011): МР-картина дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника;

— МРТ (19.01.2011) головного мозга: МР-картина очаговых и диффузных изменений в веществе головного мозга (лейкоэнцефалит? ОРЭМ?).

*Анализ крови и ликвора методом ПЦР (на вирусы и боррелии):*

27.12.2010 — положительный в ликворе на ВПГ-1, ВПГ-2;

10.01.2011 — отрицательный результат;

20.01.2011 — положительный в ликворе на ВПГ-1, ВПГ-2.

*Результаты ПЦР:* отрицательные в крови на ВПГ-1/2, в крови и ликворе отрицательные на ВГЧ-6, ЦМВ, ВЭБ, токсоплазму, ВВЗ, боррелии, хламидии, МБТ.

Исследование крови методом ИФА к вирусам (13.01.2011) ЦМВ (Ig G) 2 ед/мл.

Исследование ликвора: прозрачный, бесцветный, белок — 9,2 г/л (29.12.2010), 1,1 г/л (19.01.2011), реакция Панди «+», реакция Нонне — Апелта «+ +», цитоз 40/3 — преимущественно лимфоциты (29.12.2010), 59/3: 1 — нейтрофилы, 58 — лимфоциты (19.01.2011), эритроциты «-», сеточка через сутки «-», бактериоскопия «-».

*Скрининг ревматической патологии:* антинуклеарный фактор повышен (1 : 320). Остальные показатели в пределах нормы.

*Скрининг демиелинизирующих заболеваний ЦНС (рассеянный склероз, нейрооптикомиелит):* олигоклональные полосы IG, каппа-и лямбда-цепи иммуноглобулинов в ликворе и сыворотке крови в пределах нормальных значений (скрининг рассеянного склероза). АТ к аквапорину «-» (скрининг оптикомиелита). Выраженная демиелинизация нервной ткани.

*Анализ крови и фекалий на энтеровирусы (мРНК) (21.01.2011) «-».*

*Исследование гормонов:* повышен уровень АТ к микросомам щитовидной железы до 35 МЕ/мл (норма — до 30 МЕ/мл), АТ к тиреоглобулину — 141,1 МЕ/мл (норма — до 4,9 МЕ/мл). Снижен уровень Т3 св.: 2,3 пмоль/л (норма — 3,5–6 пмоль/л), Т4 св.: 6,5 пмоль/л (норма — 7,8–14,3 пмоль/л). ТТГ — 0,658 (норма).

ЭЭГ (17.01.2011) — дезорганизованный тип ЭЭГ, конвульсивная активность генерализованная, грубая степень нарушений.

*Терапия:* 3 курса пульс-терапии ГКС (солу-медрол 1000 мг в/в) без эффекта. Ганцикловир в/в (цимевен) с умеренным положительным эффектом, антибактериальная терапия (амоксиклав, цефуроксим, сульцеф, ципрофлоксацин), метаболическая терапия (тиоктаcid), витаминотерапия, противосудорожная терапия (карбамазепин).

На основании данных клинической картины, анамнеза заболевания, данных лабораторного (исследование ликвора методом ПЦР, АТ к ЦМВ в крови, преимущественно лимфоцитарный и моноцитарный плеиоцитоз в крови) и инструментального исследований, а также учитывая эффект от противовирусной терапии при отсутствии эффекта от терапии ГКС, с большой вероятностью можно предположить преимущественно вирусную этиологию процесса (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ).

Ю. В. Лобзин с соавт. (2004) наблюдали 10 больных с различными формами ГЭ. Основные клинические проявления заболевания, результаты лабораторных исследований крови и ЦСЖ представлены в табл. 34.

Учитывая клинические проявления заболевания, его динамику, тяжесть состояния больных, наличие МР-признаков очагового энцефалита, кровь и ЦСЖ больных обследовали серологическим (ИФА) методами и при помощи ПЦР-анализа. При исследовании образцов ЦСЖ на ВПГ-1, ВПГ-2 методом ПЦР у 8 больных из 10 были получены положительные ответы уже через 12–24 ч. Причем в 2 случаях острого ГЭ ответ был получен не позднее 2 сут от начала заболевания, в 2 случаях ПЦР-позитивный ответ получили при повторном исследовании ЦСЖ через 5 и 6 дней после госпитализации больных. Таким образом, результаты ПЦР-исследования ЦСЖ подтвердили герпетическую этиологию заболевания у всех больных. При исследовании сывороток крови пациентов методом ПЦР ГВ-этиология была подтверждена в 7 из 10 случаев. При обследовании были исключены менингококковая инфекция, клещевой боррелиоз, иерсиниозы, туберкулез, токсоплазмоз, лимфоцитарный хориоменингит (ЛХМ), энтеровирусы, клещевой энцефалит, ЦМВ, ВВО—ОГ, ВЭБ (Лобзин Ю. В. [и др.], 2004).

**Клинические и лабораторные проявления различных форм  
герпетического энцефалита** (Лобзин Ю. В. [и др.], 2004)

Анализируемый признак	Острый ГЭ (n = 6)	Подострый ГЭ (n = 3)	Хронический ГЭ (n = 1)
Начало	Острое	Постепенное, в течение 1–2 нед.	Определить трудно
Синдром инфекционной интоксикации	Да, выражен	Сомнителен	Нет
Фоновые интеллектуально-мнестические нарушения	Нет	Да	Незначительно
Мышечная ригидность*	Нет	Характерна	Не характерна
Фоновый судорожный синдром	Нет	Характерен	Не характерен
Прогрессирование ОНГМ	24–48 ч	В течение 7–10 дн.	Не характерно
Лейкоцитоз в ан. крови**	Характерен	Не характерен	Не характерен
Изменения ЦСЖ***	Иногда БКД	Не характерны	Не характерны
МР-признаки некротического энцефалита	Характерны	Характерны	Не характерны

\* Наличие мышечной ригидности до развития признаков ОНГМ.

\*\* Изменения лейкоцитарной формулы крови при поступлении больного в стационар. В 5 из 6 случаев острого ГЭ был выявлен лейкоцитоз с умеренным нейтрофилезом, в дальнейшем изменения формулы крови отражали наличие и/или выраженность бактериальных осложнений, прежде всего вентилятор-ассоциированных.

\*\*\* БКД — белково-клеточная диссоциация. В наблюдаемых нами случаях воспалительные изменения ЦСЖ были маловыраженными и нестойкими.

При анализе сроков постановки диагноза и начала специфической противогерпетической терапии от момента заболевания оказалось, что только двум пациентам из шести с острым ГЭ правильно поставили диагноз не позднее 72 ч от начала болезни. Больным с подострым течением ГЭ диагноз был выставлен в течение 1,5–3 нед. Пациенту с хроническим ГЭ (болел более 2 лет) диагноз установлен при госпитализации, за это время он не получал противовирусную терапию.

Комплексная терапия включала обязательное интенсивное наблюдение (с ингаляцией увлажненного кислорода; при дислокационных осложнениях больные переводились на ИВЛ (9 больных)). Использовались препараты метаболической и нейровегетативной защиты головного мозга (ГОМК, глиатилин, актовегин и др.), седативные средства. Применялись также дексаметазон, дегидратационные средства, антиоксиданты, ангиопротекторы, антикоагулянты, витамины группы В. Пациентам, находившимся на аппаратном дыхании, с профилактической и лечебной целью назначались антибиотики с учетом клинической динамики и результатов бактериологического обследования. Ацикловир (зовиракс) назна-



чался по 30–50 мг на 1 кг массы тела в сутки (внутривенно — 3 раза в сутки) не менее 14 сут; в 6 случаях был добавлен реаферон и одному пациенту — роферон-А (Roche) по стандартной схеме. Противовирусные препараты отменяли, когда был отрицательный результат ПЦР-исследования ЦСЖ. Заболевание протекало тяжело у 9 из 10 больных, сроки госпитализации составили в среднем более 1,5 мес. (от 3 нед. до 4 мес.), длительность ИВЛ — до 2 нед. (в 1 случае 169 сут). Один больной с острым ГЭ полностью выздоровел, пациент с хроническим ГЭ выписался со значительным улучшением самочувствия и умеренным регрессом неврологической симптоматики. 8 больных ГЭ погибли (5 из 6 больных острым ГЭ, все больные подострым ГЭ).

Таким образом, острый и подострый ГЭ отличаются крайне тяжелым осложненным течением и неблагоприятным прогнозом. Характерными клиническими признаками острого ГЭ являются: острое начало с фебрильной лихорадкой и симптомами интоксикации, быстрое прогрессирование очагового поражения ЦНС в сочетании с ОНГМ и нарушениями сознания и витальных функций. Клинико-лабораторное обследование необходимо дополнять результатами магнитно-резонансного исследования головного мозга. Противовирусную терапию ацикловиром следует начинать рано, до получения результатов вирусологического обследования (Исаков В. А. [и др.], 2004; 2006; Лобзин Ю. В. [и др.], 2004).

## 5.2. Клиника герпесвирусных инфекций

Проведен анализ клинических симптомов больных с опоясывающим герпесом и инфекционным мононуклеозом, госпитализированных в Новгородскую городскую инфекционную больницу. Всего под наблюдением было 20 больных с опоясывающим герпесом: женщин — 12 (60 %), мужчин — 8 (40 %). Средний возраст — 57,3 года, в том числе: в возрасте 0–19 лет — 1 пациент, 20–39 лет — 3 пациента, 40–59 лет — 5 человек, 60 лет и старше — 11 больных. Среди клинических форм ОГ наиболее часто встречались ганглиокожная — 15 (75 %) и кожная — 5 (25 %).

У больных с ОГ преобладали следующие клинические симптомы: экзантема — у 20 больных (100 %); боли — у 20 больных (100 %); зуд — у 1 больного (5 %); парестезии — у 1 больного (5 %); интоксикация — у 12 больных (60 %). Увеличение СОЭ отмечалось у 9 пациентов (в 45 % случаев), разброс увеличенных показателей СОЭ регистрировался от 15 до 34 мм/ч. Лимфоцитоз отмечался у 7 больных (35 %), причем максимальное увеличение лимфоцитов наблю-

далось до 67 % в поле зрения. У больных в остром периоде заболевания отмечаются повышенное количество лимфоцитов, увеличенная СОЭ, а после приема противогерпетических препаратов постепенно восстанавливаются вышеперечисленные показатели крови (снижается количество лимфоцитов, уменьшается СОЭ), что свидетельствует об эффективности проводимой терапии и уменьшении выраженности клинических симптомов.

У наблюдаемой группы больных выявлены осложнения в виде серозного менингита (5 % больных). Зарегистрированы сопутствующие заболевания: диффилоботриоз — у 5 % пациентов, злокачественная лимфома — у 5 %, бронхит — у 10 %, хронический холецистит — у 5 %, хронический гастрит — у 15 %, гипертоническая болезнь — у 15 % больных. У 70 % больных ОГ неврологический синдром сохраняется от 2 нед. до нескольких лет (Казаков А. Б., Десяткин А. В., 2004).

С инфекционным мононуклеозом (ИМ) находилось под наблюдением 39 больных, из них 20 женщин и 19 мужчин. По возрастному составу: 0–14 лет — 1 ребенок, в возрасте 15–19 лет — 28 больных, 20–29 лет — 9 больных, 30–49 — 1 человек, в возрасте 50 лет и старше пациентов не было. Продолжительность лечения была различной в разных возрастных группах; средний койко-день составил — 14,3; минимальный — 5; максимальный — 21. Социальный состав данной группы больных был следующим: служащие — 1 человек, работающие — 2 человека, учащиеся — 36 человек, в том числе школьники — 16 пациентов, учащиеся ПТУ — 8, студенты — 12.

Основные клинические симптомы ИМ: лимфаденопатия, гепатомегалия, интоксикационный симптом и катаральные изменения в зеве. При этом лимфаденопатия с типичным увеличением затылочных лимфоузлов выявлена у 12 больных (в 30,76 % случаев), заднешейных лимфоузлов — у 11 больных (28,2 %). Увеличение подчелюстных лимфоузлов было у 31 больного (79,48 %), подмышечных — у 4 больных (10,25 %), надключичных — у 5 больных (12,82 %), паховых — у одного больного (2,5 %). Гепатомегалия была выявлена у 15 больных (38,46 %); спленомегалия — у 2 больных (5,12 %); сыпь — у 3 больных (7,69 %), острые катаральные явления — у 39 (100 %), интоксикация — у 31 (79,48 %) больного.

Увеличение СОЭ наблюдалось в 23 случаях (максимальное увеличение — до 46 мм/ч), лимфоцитоз — у 25 больных (максимальное увеличение — до 73 % от общего числа лейкоцитов), обнаружение атипичных мононуклеаров свыше 10 % всех лейкоцитов — у всех больных.

**Динамика показателей крови у больных  
инфекционным мононуклеозом**

Клетки крови	$M \pm m$ (до лечения)	$M \pm m$ (после лечения)
Эритроциты	$4,69 \pm 0,07$	$4,65 \pm 0,06$
Гемоглобин	$140,7 \pm 2,31$	$137,8 \pm 2,91$
Цветовой показатель	$0,95 \pm 0,01$	$0,94 \pm 0,01$
Лейкоциты	$11,3 \pm 0,84$	$6,56 \pm 0,36$
Эозинофилы	$2,25 \pm 0,29$	$2,05 \pm 0,07$
Палочкоядерные	$3,76 \pm 0,59$	$6,97 \pm 0,29$
Сегментоядерные	$32,66 \pm 2,71$	$35,7 \pm 2,31$
Лимфоциты	$42,0 \pm 2,68$	$41,5 \pm 2,79$
Моноциты	$4,51 \pm 0,52$	$7,42 \pm 2,01$
Мононуклеары	$13,9 \pm 2,45$	$6,40 \pm 0,85$
СОЭ	$19,0 \pm 1,63$	$11,9 \pm 1,37$

В остром периоде заболевания у больных инфекционным мононуклеозом отмечались лейкоцитоз  $11,3 \pm 0,84$ , увеличение числа одноклеточных элементов (лимфоцитов, атипичных мононуклеаров) и СОЭ (табл. 35). После 2 нед. лечения наблюдались снижение лейкоцитов до показателей нормы ( $6,56 \pm 0,36$ ), уменьшение числа атипичных мононуклеаров с  $13,9 \pm 2,45$  при поступлении до  $6,40 \pm 0,85$  после лечения. У больных сохранялась мононуклеарная реакция, в основном за счет лимфоцитов, хотя имелась тенденция к снижению их числа. Данная реакция описывается многими авторами и может сохраняться в течение 3—6 мес. и даже нескольких лет. Показатели СОЭ после лечения больных снижались до нормы с  $19,0 \pm 1,63$  до  $11,9 \pm 1,37$  мм/ч. У больных с инфекционным мононуклеозом были выявлены следующие осложнения: паратонзиллит — у 1 больного, паратонзиллярный абсцесс — у 1 больного. Всем больным проводилась общепринятая базисная терапия: антибактериальная, дезинтоксикационная, симптоматическая и иммуномодулирующая. Противовирусные препараты назначались только больным с ОГ: ацикловир, неовир.

Исследован иммунологический статус у 33 больных с ГИ, находившихся на лечении в городской инфекционной больнице г. Великого Новгорода (табл. 36 и 37). Полученные данные сравнивали с иммунологическими показателями диспансерной группы (50 ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими проявлениями простого герпеса) (ВИЧ + ГИ).

Таблица 36

**Показатели клеточного иммунитета у больных с различными вариантами течения простого герпеса**

Показатели иммунитета	Здоровые люди (n = 24) <i>M ± m</i>	Герпетическая инфекция (n = 33) <i>M ± m</i>	ВИЧ + ГИ (n = 50) <i>M ± m</i>
Число клеток крови в 1 мкл (абс. число)			
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	6565,9 ± 380,1	5215,5 ± 276,6 <i>p</i> < 0,001	4982,0 ± 243,7 <i>p</i> < 0,001
Лимфоциты	2792,3 ± 195,9	1882,0 ± 92,9 <i>p</i> < 0,001	2084,2 ± 143,2 <i>p</i> < 0,001
CD3	2006,6 ± 151,8	1262,3 ± 69,6 <i>p</i> < 0,001	1375,9 ± 88,9 <i>p</i> < 0,001
CD4	1410,8 ± 85,9	836,9 ± 48,3 <i>p</i> < 0,001	735,9 ± 59,8 <i>p</i> < 0,001
CD8	581,9 ± 58,1	415,6 ± 29,7 <i>p</i> < 0,001	650,8 ± 64,2 <i>p</i> > 0,05
CD16	355,9 ± 46,2	287,9 ± 20,2 <i>p</i> > 0,05	335,0 ± 34,1 <i>p</i> > 0,05
Индекс CD4/CD8	2,81 ± 0,19	2,17 ± 0,09 <i>p</i> < 0,05	1,38 ± 0,12 <i>p</i> < 0,001
Фагоцитоз с латексом	2673,3 ± 254,8	1972,0 ± 140,8 <i>p</i> < 0,05	1126,6 ± 78,6 <i>p</i> < 0,001

Таблица 37

**Показатели гуморального иммунитета у различных групп больных**

Показатели иммунитета	Здоровые люди (n = 24) <i>M ± m</i>	Герпетическая инфекция (n = 33) <i>M ± m</i>	ВИЧ + ГИ (n = 50) <i>M ± m</i>
IgA	1,51 ± 0,05	2,23 ± 0,24 <i>p</i> < 0,001	1,75 ± 0,14 <i>p</i> < 0,05
IgM	1,76 ± 0,24	1,92 ± 0,24 <i>p</i> > 0,05	1,48 ± 0,09 <i>p</i> > 0,05
IgG	15,7 ± 1,03	14,56 ± 1,48 <i>p</i> > 0,05	18,8 ± 0,78 <i>p</i> < 0,05
ЦИК	33,1 ± 10,2	43,53 ± 3,93 <i>p</i> > 0,05	146,6 ± 6,54 <i>p</i> < 0,001

Как видно из табл. 36, большая часть показателей клеточного иммунитета в группах больных достоверно отличается от показателей здоровых лиц. Так, общее количество лейкоцитов в группе больных ГИ и ВИЧ + ГИ снижено по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц. Абсолютное количество лейкоцитов также достоверно отличается от нормы в группах больных ГИ и ВИЧ + ГИ. Количество CD3 клеток (общее число Т-лимфоцитов) повторяет закономерность изменений вышеуказанных показателей: лейкоцитов

и лимфоцитов, которые больше снижены в группе ГИ. Показатели CD4 клеток, преимущественно выполняющих функцию Т-хелперов, достоверно снижены в обеих группах больных, больше в группе ВИЧ + ГИ. Так как фенотипы CD4 являются в определенной степени рецептором для связывания с ВИЧ, то они закономерно вовлекаются в патологический процесс с постепенным их разрушением и уменьшением содержания в периферической крови. А вирус герпеса, вероятно, индуцирует ВИЧ и способствует более быстрому разрушению клеток-мишеней вируса, в том числе CD4 лимфоцитов. Известно, что ГВ являются кофакторами активации и прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа (Борисова В. В., 1994).

Содержание субпопуляции лимфоцитов CD8, представляющих преимущественно цитотоксические клетки, достоверно снижено только в группе больных с ГИ. При сочетанном течении ВИЧ и ГИ, когда присутствуют в организме два конкурирующих вируса, содержание CD8 клеток достоверно не отличается от показателей здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). Фенотипы этих клеток не являются мишенью для ВИЧ, и их повышение связано не с вовлечением в патологический процесс, а с более низким содержанием других фенотипов клеток, то есть повышение CD8 клеток можно расценивать как относительное повышение. Количество CD16 клеток, выполняющих преимущественно киллерную функцию, которые принято считать естественными (натуральными) киллерами, достоверно не отличается от аналогичных показателей здоровых лиц ( $p > 0,05$ ) во всех группах наблюдений. По литературным данным известно (Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И., 1995), что натуральным киллерам в основном отводится роль в противоопухолевой защите. При вирусных инфекциях, в частности при ГИ, данная субпопуляция клеток имеет определенное значение на начальном этапе развития заболевания, возможно, поэтому в наблюдаемых группах больных содержание CD16 клеток существенно не отличается от нормы.

Особую диагностическую и прогностическую значимость при инфекциях, связанных с ВИЧ, имеет иммунорегуляторный индекс CD4/CD8. Указанный показатель значительно снижен в группе ВИЧ + ГИ ( $p < 0,001$ ) и менее существенно его снижение у больных ГИ ( $2,17 \pm 0,09$  и  $2,81 \pm 0,19$  соответственно).

Показатели фагоцитоза с латексом достоверно отличаются в группах наблюдаемых больных от показателей здоровых лиц. Так, при ГИ они составили  $1972,0 \pm 140,8$  ( $p < 0,05$ ), при ВИЧ + ГИ —  $1126,6 \pm 78,6$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями  $2673,3 \pm \pm 254,8$  ( $p > 0,05$ ) у здоровых лиц. Полученные результаты указывают на более выраженную фагоцитарную активность клеток, обусловленную ГВ.

Показатели гуморального иммунитета в меньшей степени, чем показатели клеточного иммунитета, изменяются в наблюдаемых группах больных (см. табл. 37). В то же время некоторые показатели гуморального иммунитета отличаются от аналогичных показателей здоровых лиц. В частности, содержание IgA достоверно увеличено во всех группах больных. У больных ГИ уровень IgA составил  $2,23 \pm 0,24$  г/л белка, у пациентов ВИЧ + ГИ содержание IgA было  $1,75 \pm 0,14$  г/л белка по сравнению  $1,5 \pm 0,05$  г/л белка у здоровых лиц. Известно, что IgA является секреторным иммуноглобулином, и он в определенной степени обеспечивает местный иммунитет на уровне слизистых оболочек. Его увеличение обеспечивает защиту организма от инфекции на местном, тканевом или органном уровне. Данные наших исследований по изучению IgA при ГИ совпадают с результатами других авторов. Однако в нашем исследовании установлено, что при сочетанном течении ГИ на фоне ВИЧ содержание IgA увеличено в меньшей степени, чем в группе больных с герпетической моноинфекцией. Возможно, более низкое значение IgA свидетельствует о высокой антигенной нагрузке (ВИЧ и ВПГ), что указывает на меньшую перспективу элиминации возбудителей с сохранением достаточно высокой антигенемии.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) достоверно увеличено в группе пациентов с ВИЧ + ГИ ( $146,6 \pm 6,54$  оптических единиц плотности). При одновременном присутствии в организме двух вирусов замедляется элиминация ЦИК из организма, так как в освобождении организма от иммунных комплексов принимают участие почти все клетки и цитокины иммунной системы. Выявлено понижение показателей клеточного иммунитета особенно в группе ВИЧ + ГИ, что приводит к ослаблению иммунного ответа и накоплению ЦИК в организме. Высокие уровни ЦИК на фоне повышенных показателей IgG имеют негативное патофизиологическое значение, так как ЦИК могут откладываться на клетках эндотелия сосудов, клеточных мембранах и нарушать их целостность. Следовательно, у больных ВИЧ + ГИ в большей мере, чем при моногерпетической инфекции, страдает неспецифическая резистентность организма, что может также служить дополнительным лабораторным критерием тяжести течения инфекции. Таким образом, установлено снижение основных показателей клеточного иммунитета, особенно CD4 фенотипа лимфоцитов, при ГИ и в большей степени — при ВИЧ + ГИ. Отмечается увеличение содержания IgA и ЦИК. По мнению Г. Т. Сухих с соавт. (1997), общая схема иммунного ответа на ГИ может быть представлена следующим образом. Иммунный ответ организма человека на вирусную инфекцию делится на две фазы — фазу локализации вируса на ограниченной анатомической площади

и фазу позднего специфического воздействия, в течение которой локализованная инфекция удаляется.

Часть больных с ГИ обследовалась высокоточным и информативным методом проточной цитометрии (табл. 38).

Таблица 38

**Показатели иммунофенотипирования у больных  
герпетической инфекцией**

Клетки крови	Иммуно-фенотипы	ГИ (n = 11)	Здоровые люди (n = 6)	p
		<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	
WBC (лейкоциты)	L	4960 ± 339,3	5860 ± 775,7	> 0,05
Lym (лимфоциты)	CD45 <sup>+</sup> (high)	1688,4 ± 155,7	1742 ± 142,8	> 0,05
Mon (моноциты)	CD14 <sup>+</sup> (high)	212 ± 54,9	353,3 ± 116,3	> 0,05
Gra (гранулоциты)	CD14 <sup>+</sup> (low)	2140 ± 399,2	2566,7 ± 987,3	> 0,05
Eos (эозинофильные лейкоциты)	CD14 <sup>+</sup> (low) <sup>+</sup>	92,5 ± 9,98	166,6 ± 49,4	> 0,05
	CD45 <sup>+</sup> (low)			
Все Т-лимфоциты	CD3 <sup>+</sup>	1203 ± 116,8	1116 ± 88,2	> 0,05
Т-лимфоциты	CD5 <sup>+</sup> CD20 <sup>-</sup>	695,7 ± 162,7	1095 ± 33,5	< 0,05
Т-хелперы/индукторы	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	575 ± 54,9	640 ± 37,0	> 0,05
Т-цитотоксические лимфоциты	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	546,7 ± 67,9	420 ± 35,3	> 0,05
Все цитотоксические лимфоциты	CD8 <sup>+</sup>	715 ± 74,8	586 ± 66,9	> 0,05
В-лимфоциты (зрелые)	CD19 <sup>+</sup>	162 ± 29,9	256 ± 82,9	> 0,05
В-1 лимфоциты (от всех В)	CD20 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	38,3 ± 9,98	150 ± 7,0	< 0,001
В-2 лимфоциты (от всех В)	CD20 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup>	50 ± 11,9	285 ± 12,3	< 0,001
NK — все естественные киллеры	CD3—CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup>	233,3 ± 67,9	344 ± 84,6	> 0,05
NK-клетки с высоким цитотоксическим потенциалом	CD3—CD8 <sup>+</sup>	150 ± 33,9	168 ± 70,5	> 0,05
Т-клетки антитело-зависимой цитотоксичности	CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup>	114,4 ± 26,9	80 ± 19,3	> 0,05
Активированные Т-лимфоциты (от числа CD3 <sup>+</sup> )	HLA—DR <sup>+</sup>	152,5 ± 36,9	83,3 ± 8,8	< 0,05
Активированные Т-лимфоциты (маркер апоптоза)	CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup>	206 ± 20,9	625 ± 100,5	< 0,001
Т-лимфоциты, несущие IL-2 рецептор (от числа CD3 <sup>+</sup> )	CD25 <sup>+</sup>	366 ± 68,8	112,5 ± 56,2	< 0,001
Содержание средних/больших лимфоцитов	—	94,3 ± 13,9	20,6 ± 13,9	< 0,001



Некоторые показатели крови достоверно отличаются от показателей здоровых лиц, другие показатели достоверно не изменяются. Так, общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов не отличается от показателей здоровых лиц. Тогда как число Т-лимфоцитов, несущих CD5, снижено у больных по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ). Хотя все Т-лимфоциты, несущие CD3 фенотип, достоверно не отличаются от аналогичных показателей у здоровых лиц.

Количество Т-хелперов/индукторов, несущих CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, несколько ниже, чем в группе здоровых лиц, но достоверно не отличается. В пределах нормы показатели цитотоксических клеток и В-лимфоцитов зрелых субпопуляций, несущих CD19. В1- и В2-лимфоциты, несущие соответственно иммунофенотипы CD20<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup> CD5<sup>-</sup>, достоверно ниже нормы. Снижение всех клеток, несущих иммунофенотипы CD20, отвечающих за синтез антител, вероятно, способствует низкому накоплению противогерпетических антител, что может быть одной из причин персистенции вирусных антигенов. Все натуральные киллеры, несущие CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>, при полном отсутствии CD3<sup>-</sup>, не отличаются от нормальных показателей, хотя имеют тенденцию к снижению абсолютного числа. Натуральные киллеры (NK-клетки) с высоким цитотоксическим потенциалом, несущие CD8<sup>+</sup>, но при отсутствии CD3, не достоверно отличаются от нормы, имеют тенденцию к снижению. Т-клетки антителозависимой цитотоксичности, несущие CD3<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>, не достоверно увеличиваются, хотя коэффициент  $t$  приближается к значениям, близким к достоверности. Следовательно, идет активация МНС—DR локусов неспецифической цитотоксичности, за что отвечает CD56, и специфической цитотоксичности, несущих CD3<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>. Количественное содержание активированных Т-лимфоцитов (от числа CD3<sup>+</sup>), несущих иммунофенотипы HLA—DR, достоверно снижается ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями у здоровых лиц. По-видимому, при ГВИ активизируется иммунный ответ в плане распознавания чужеродной информации и его реализации. Исследованиями выявлено снижение в 3 раза числа активированных Т-лимфоцитов, несущих апоптотический маркер CD95, среди CD3, по сравнению с нормой (206 против 625,  $p < 0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о преждевременной гибели иммунокомпетентных клеток, в том числе Т-лимфоцитов, участвующих в противовирусной защите. Возможно, вирус герпеса обладает способностью индуцировать гены апоптоза Т-лимфоцитов, тем самым обеспечивая самосохранность в организме.

Содержание Т-лимфоцитов, несущих ИЛ-2 рецепторы (от числа CD3), иммунофенотипа CD25<sup>+</sup> достоверно увеличено по сравне-

нию с нормой, они отвечают за активацию и пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов. Действительно, содержание CD8-клеток, отвечающих за цитотоксичность, имеет тенденцию к увеличению. Несмотря на увеличение указанных фенотипов, функционально они не обеспечивают цитотоксичность, что, вероятно, связано с более быстрой их гибелью. Установлено снижение апоптотических иммунофенотипов CD95 среди Т-лимфоцитов, которые отвечают за активацию запрограммированной гибели клеток. Выявлено достоверное снижение CD20-клеток, отвечающих за гуморальное звено иммунитета, поэтому нарушается нейтрализация вируса, происходит его накопление и персистенция в организме. Содержание средних/больших лимфоцитов достоверно увеличено по сравнению с нормой, но эти клетки не способны полноценно участвовать в иммунном ответе, тем более что в общей популяции лимфоцитов содержание этих клеток значительно ниже и они не способны компенсировать недостаточность иммунной системы в элиминации ВПГ из организма.

Таким образом, при ГВИ присутствует недостаточность как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, обусловленная уменьшением продолжительности жизни клеток, а также снижением содержания некоторых фенотипов (CD20) иммунокомпетентных клеток. Совокупность выявленных иммунологических изменений может способствовать персистенции вирусов герпеса в организме и рецидивирующему течению болезни.

Необходимо отметить, что формирование иммунитета при ГВИ является сложным и многокомпонентным процессом, в ходе которого клеточная кооперация может нарушаться на различных этапах. Так, например, активность макрофагов, характер вирусной инфекции и доставка вируспецифического антигена В-лимфоцитам на индуктивной стадии герпеса определяет резистентность организма к этой инфекции. С другой стороны, решающее влияние на исход ГИ оказывает специфический клеточный иммунитет, опосредованный Т-лимфоцитами. Состояние клеточного иммунитета человека в значительной степени определяет характер течения ГИ, частоту и интенсивность рецидивов. Однако еще многое неизвестно в механизме клеточного иммунитета. Например, что способствует или, наоборот, прерывает рецидивы инфекции? От продукции антител В-лимфоцитами и от взаимодействия Т-лимфоцитов с инфицированными клетками зависит развитие и состояние приобретенного иммунитета. Учитывая это, терапию ГВИ необходимо направлять не только на усиление клеточного звена иммунитета, но и на повышение гуморального иммунитета (В-клеток: В-активина, В-миелопина).

### 5.3. Опоясывающий герпес

Альфа-герпесвирусы, к числу которых относятся вирус *ветряной оспы* — *опоясывающего герпеса*, вирус *варицелла-зостер* (ВВО—ОГ, ВВЗ), характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур. ВВЗ служит причиной поражения покровных тканей и респираторного тракта естественных хозяев, способен персистировать в центральной нервной системе, подерживая латентную инфекцию, нередко сопровождающуюся периодическими обострениями. ВВЗ тесно ассоциирован с инфицированными клетками и освобождается из них с трудом.

Инфекция, вызываемая ВВЗ, реализуется воздушно-капельным путем. Первичная манифестация инфекции в молодом возрасте обусловлена клиникой ветряной оспы (ВО), затем следует латентная стадия с персистенцией вируса в организме (макрофаги периферической крови, печени, нейроны и др.) и при определенных условиях происходит реактивация вируса с проявлением разнообразных клинических форм, одной из которых является опоясывающий герпес (вторичная инфекция, ОГ). В связи с этим следует говорить о хронической инфекции, обусловленной ВВЗ (Белянская И. Г., 1996; Коломиец А. Г. [и др.], 1992).

Размножение ВПГ и ВВЗ происходит в полиморфноядерных лейкоцитах и моноцитах. Связь с лейкоцитами обеспечивает вирусу защиту от факторов гуморального иммунитета и создает реальные предпосылки для последующей диссеминации (Баринский И. Ф., 2004; Коломиец А. Г. [и др.], 1992). Вирус ВВЗ обнаруживается также и в эритроцитах, в которых образуются включения. Показано, что более половины случаев заболевания ОГ приходится на пациентов старше 50 лет (Исаков В. А. [и др.], 2006; Сизова Н. В. [и др.], 2003).

Известно, что реакции гуморального иммунитета не являются определяющими в борьбе с рецидивами ОГ и лишь частично защищают от экзогенного вируса. Риск реактивации ВВЗ резко возрастает у лиц, имеющих иммунодефициты различного генеза (Исаков В. А. [и др.], 1999; Пручанский А. В., 1995; Рахманова А. Г. [и др.], 2001; Dworkin R. H. [et al.], 2008). Воспалительный процесс является причиной интенсивных болей в *продромальном периоде* до появления характерной сыпи, возможен зуд. Пациенты характеризуют эту боль как жгучую, колющую, стреляющую или пульсирующую. В это время пациент обследуется у различных специалистов. Через 2—3 дня (реже через 7 дней) на фоне болей в дерматоме появляется герпетическая сыпь: эритема, папулы, через 2—3 дня — везикулы, возможно их группирование. Затем появляются пустулы, через 3—5 дней на месте везикул отмечаются эрозии и образуются корочки, которые исчезают к концу 3-й или 4-й недели. После разрешения ОГ надолго могут оставаться шелушение, гипо- или гиперпигментация.

У иммунокомпетентных лиц инфекция ОГ или ВПГ часто является причиной *парализа Белла* (идиопатический паралич лицевого нерва). Реактивация ВВЗ в коленчатом ганглии может вызывать кожные проявления в области распределения его периферических нервов в слизистых и на коже, в области уха и на боковой поверхности языка. Такие симптомы вместе с параличом лицевого нерва составляют *синдром Рамсея – Ханта*, при котором поражение VII черепно-мозгового нерва сопровождается вестибулокохлеарными проявлениями (Никитин К. А. [и др.], 2008; Dworkin R. H. [et al.], 2008). При наличии вторичной иммунологической недостаточности (ВИН) у больных ОГ герпетическая сыпь может появляться вдали от пораженного дерматомата, возможно развитие асептического менингита, острого или хронического энцефалита, миелита, поражение органов зрения, развивается диссеминированный ОГ, постзостерная невралгия.

Большой интерес вызывает концепция «*zoster sine herpete*» («зостер без герпеса»), когда реактивация ВВЗ вызывает боли, но не сопровождается высыпаниями на коже (эту форму еще называют абортивной). Считают, что такая концепция справедлива только при вирусологическом или серологическом подтверждении реактивации ВВЗ у больных с острым болевым синдромом (Anne L. [et al.], 2007; Dworkin R. H. [et al.], 2008). В табл. 39 приводится классификация ВВЗ-инфекции.

Таблица 39

**Клиническая классификация инфекции, вызванной ВВЗ**  
(Степанова Е. В., 2009)

А. Первичная	Б. Вторичная (персистентная)
I. Латентная	
II. Манифестная	
<b>Ветряная оспа</b> <b>Формы:</b> легкая; среднетяжелая; тяжелая; а) без осложнений; б) с осложнениями: менингоэнцефалит; пневмония	<b>Опоясывающий герпес</b> <b>Локализованные формы:</b> нервная (ганглионевропатия, ганглиорадикулопатия); кожно-слизистая (поражения кожи и/или слизистых оболочек в пределах 1 дерматомата): а) типичная; б) язвенно-некротическая. <b>Распространенные формы:</b> кожно-слизистые (поражения кожи, слизистых оболочек, глаз, органов слуха, половых органов и др. в пределах 1 или нескольких дерматомов с распространением очагов поражения за пределы дерматомата). <b>Генерализованные формы:</b> а) висцеральные: менингит; менингоэнцефалит; пневмония; гепатит и др.; б) диссеминированные: поражение 2—3 и более органов

### *Примеры клинического диагноза:*

1. Опоясывающий герпес, распространенная форма, ганглионит тройничного узла справа, поражение кожи лица, кератоконъюнктивит.

2. Опоясывающий герпес, локализованная нервная форма, ганглионеврит Th4 — слева (Степанова Е. В., 2009).

В клинике ОГ серьезное значение имеет синдром постзостерной невралгии (ПЗН), патогенез которого остается нераскрытым. Многие авторы указывают на постинфекционный иммуноопосредованный механизм развития ПЗН, т. е. когда ВВЗ уже не обнаруживается и нет его прямого деструктивного воздействия на нейроны, а патологические изменения обусловлены иммунным ответом организма (Баринский И. Ф., 2004; Белянская И. Г., 1996; Исаков В. А. [и др.], 2000). Вируснейтрализующие антитела к белкам оболочки ВОГ в части случаев перекрестно реагируют с основным белком миелиновых оболочек, что лежит в основе постинфекционной демиелинизации (Уманский К. Г. [и др.], 1992).

Показано, что ПЗН не чувствительна к антивирусной терапии, но хорошо купируется при использовании противогерпетических иммуноглобулинов направленного действия. Это отрицает участие вируса в генезе ПЗН и подтверждает роль иммуноопосредованных механизмов. Особенно прогностически неблагоприятным является угнетение клеточно-опосредованных иммунологических реакций, так как риск активизации ВОГ существенно возрастает. Так, в частности, показано, что чем дольше происходит нормализация Т-клеточного звена иммунитета, тем длительнее острая зостерная боль (Higa K. E. [et al.], 1992).

Раннее назначение противогерпетических препаратов на 30 % снижает риск развития синдрома ПЗН. Нередко при ОГ и ПЗН выявляется *аллодиния* — боль, вызванная раздражителем, который в норме не вызывает болевых ощущений, например при легком прикосновении к области поражения ватным тампоном.

В 2002 г. в Санкт-Петербургской инфекционной больнице им. С. П. Боткина находилось 395 пациентов с герпесвирусной инфекцией (Сизова Н. В. [и др.], 2003). Из них у 349 человек был ОГ, у 40 — инфекция, вызванная ВПГ, у 6 — ВЭБ-инфекция. У 11 человек была диагностирована первичная форма инфекции — ветряная оспа (ВО), у 338 — ОГ. Средний возраст пациентов с ВО — 22,3 года. Заболевание протекало преимущественно в среднетяжелой и тяжелой формах.

Больные с ОГ составили 85,6 %, из них мужчин — 113, женщин — 225. Соотношение мужчин и женщин было 1 : 2. Преобладали лица старше 70 лет, молодых больных (до 39 лет) было 6,6 %. По сравнению с предшествующими годами увеличилось число боль-

ных возрастной группы 70—79 лет (51,7 %). Очевидно, что подавляющее число больных относилось к социально незащищенной группе (пенсионеры, инвалиды). Практически все больные имели тяжелую сопутствующую патологию: сахарный диабет (7), лимфома (1), лимфогранулематоз (1), рак молочной железы (1). Кроме того, у большинства больных старших возрастных групп была патология сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, кардиосклероз, атеросклероз сосудов головного мозга). Совокупность этих факторов требовала дополнительных расходов на медикаменты и повышенного ухода со стороны медперсонала. У 43 % больных высыпания локализовались на лице (тройничный нерв) и у 35,7 % — в области грудной клетки и поясницы. Локализация поражений ОГ представлена в табл. 40.

Таблица 40

**Локализация поражений при опоясывающем герпесе**

Локализация	Мужчины	Женщины	Всего	
			Абс. число	%
I ветвь V пары	33	61	94	27,7
I—II ветвь V пары	8	35	43	12,6
III ветвь V пары	1	7	8	2,7
C	24	35	59	17,4
Th—L	42	79	121	35,7
S	3	4	7	2,1
Распространенная форма	2	4	6	1,8
Всего	113	225	338	100

Лишь у 10 (3 %) пациентов заболевание протекало без осложнений. У большинства (87,3 %) заболевание осложнялось ганглионевритами. При локализации герпетических высыпаний на лице отмечались поражение глаз, синдром Ханта, парезы лицевого нерва, при локализации голова/шея — серозные менингиты и менингоэнцефалиты. Кроме того, наблюдались осложнения со стороны кожных покровов при присоединении вторичных инфекций и аллергического фактора. Осложнения при ОГ представлены в табл. 41.

Таблица 41

**Характер осложнений при опоясывающем герпесе**

Осложнения	Мужчины	Женщины	Всего	
			Абс. число	%
Ганглионевриты	100	195	295	87,3
Конъюнктивиты + иридоциклиты	14	26	42	12,4
Серозные менингиты/менингоэнцефалиты	5	11	16	4,7
Синдром Ханта	0	2	2	0,6
Экзематиты	3	9	12	3,6
Аллергические высыпания	1	3	4	1,2

Обращает на себя внимание тот факт, что у 14 пациентов (4,1 %) ОГ протекал на фоне ВИЧ-инфекции, которая была выявлена впервые. Из них 12 (85,7 %) составляли лица моложе 30 лет. Таким образом, из 14 больных в возрастной группе от 15 до 29 лет 12 (85,7 %) оказались ВИЧ-инфицированными. В этой группе у 6 (42,9 %) больных высыпания локализовались на коже грудной клетки и поясницы, у 4 (28,6 %) — на лице.

Начиная с 70-х гг. прошлого века, опубликованы интересные работы, в которых показана связь между васкулопатией, вызванной ВВЗ, и инсультом (Jeffrey S., 2009). В эпидемиологическом исследовании ученые использовали данные, полученные Национальным исследовательским институтом здравоохранения Тайваня в 2006 г. В исследование было включено 7760 пациентов, которые получали лечение по поводу ОГ в период с 1997 по 2001 г. В группу сравнения включили 23 280 случайно выбранных пациентов. В течение периода последующего наблюдения, который продолжался 1 год, было выявлено 439 случаев инсульта. Получали лечение против ОГ 133 пациента, а остальные 306 человек составили контрольную группу. Логарифмический ранговый критерий показал, что после инсульта выживаемость у пациентов, которые раньше лечились от ОГ, значительно ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Риск развития инсульта возрастал на 31 % после инфекции, вызванной ВВЗ, по сравнению с контрольной группой, при этом риск возрастал более чем в 4 раза, если у пациентов отмечалось поражение глаз. Риск возрастал как для ишемического, так и для геморрагического инсультов у мужчин и женщин, однако это было характерно только для лиц старше 45 лет (Jeffrey S., 2009).

Наиболее вероятное объяснение развития инсульта, по мнению автора, заключается в непосредственной инвазии ВВЗ в сосуды мозга, в которых происходит репликация вируса и развитие воспалительного процесса, что в дальнейшем может привести к окклюзии или разрыву сосудов; это, соответственно, проявляется в виде ишемического или геморрагического инсультов. Кроме того, такие факторы, как ПЗН, различные системные заболевания, атеросклероз на фоне общего состояния здоровья могут также повлиять на развитие инсульта (Jeffrey S., 2009).

А. В. Зуев с соавт. (2010) наблюдали случай глубокой пузырьной формы ОГ у пациентки с железодефицитной анемией.

*Пример.* Больная Т., 30 лет, не замужем, в детстве болела ветряной оспой, обратилась к врачу через 1 нед. после начала болезни. Считала, что простудилась, в связи с чем отмечала сильные боли в правом боку с иррадиацией в паховую область. Через 2 дня она заметила на коже передне-боковой поверхности грудной клетки справа пятна ярко-красного цвета и на их поверхности мелкие пузырьки, которые сливались с образованием пузырей. Лечилась симптоматически без эффекта.



При госпитализации состояние средней тяжести, температура тела 37,9 °С, кожа бледная. По органам и системам без особенностей. Живот овальной формы, при пальпации болезненность только в области высыпаний. Острое воспаление кожи носило распространенный характер и охватывало кожу заднебоковой подлопаточной области справа с переходом на переднебоковую поверхность грудной клетки справа до белой линии живота, по ходу межреберных промежутков. Кожа в области очага резко гиперемирована, отечна, на этом фоне видно много везикул размером 0,2—0,4 см и многочисленные пузыри до 4—5 см в диаметре с серозным содержимым, склонные к слиянию. Резкая болезненность в месте высыпаний и на окружающих участках (Зуев А. В. [и др.], 2010).

В общем анализе крови: Нb — 98 г/л, эритроциты —  $3,8 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП — 0,9, лейкоциты —  $9,0 \cdot 10^9$ /л, п/я — 2 %, с/я — 33 %, эозинофилы — 3 %, лимфоциты — 38 %, моноциты — 14 %, СОЭ — 13 мм/ч. Биохимический анализ крови, мочи без особенностей. Осмотр терапевта: железодефицитная анемия.

Клинический диагноз: опоясывающий герпес, буллезная форма.

Сопутствующий диагноз: железодефицитная анемия 1 степени. Гастроптоз. Очаговый зернистый гастрит по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС).

Лечение: ацикловир 800 мг 5 раз в сутки (первые 2 дня). Далее валтрекс (500 мг) по 2 таблетки 3 раза в сутки 7 дней. Дезинтоксикационная терапия, наружно — 2 % водный раствор метиленового синего, на стадии формирования корок — крем Унны.

В конце 1-й недели лечения валтрексом крупные пузыри начали ссыхаться, некоторые вскрывались с образованием глубоких эрозий и нескольких язв. Болезненность, отечность, гиперемия кожи груди уменьшились, образовались корочки. На 11—12-й дни отека кожи нет, эрозии эпителизировались, корки отпали, оставив гиперпигментацию. Сформировалось несколько атрофических рубцов. Выписана через 2 нед. со значительным улучшением, сохранилась умеренная болезненность. Следует отметить, что на фоне терапии валтрексом наступил полный регресс элементов на коже и значительно уменьшился болевой синдром (Зуев А. В. [и др.], 2010).

## 5.4. ВЭБ-инфекция

*Инфекционный мононуклеоз (ИМ)* (лат. *mononucleosis infectiosa*; англ. *infectiose mononucleosis*) (синонимы: болезнь Филатова, железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Пфейфера и др.) —



острое антропонозное вирусное заболевание преимущественно с капсельным механизмом передачи, вызываемое вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ); характеризуется интоксикацией, лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией (ЛАП), поражением ротоглотки, гепатоспленомегалией и появлением в периферической крови атипичных мононуклеаров и гетерофильных антител, возможно хроническое течение (Казанцев А. П., 2003).

Заболевание впервые описано Н. Ф. Филатовым в 1885 г. под названием «идиопатическое воспаление шейных желез», а позднее, в 1889 г., — немецким врачом Рихардом Пфейфером (R. Pfeiffer) как «железистая лихорадка». Термин «инфекционный мононуклеоз», предложенный американскими учеными Т. Spruntе и F. Evans в 1920 г., стал общепризнанным после Международного съезда инфекционистов в 1961 г. После открытия возбудителя (1964) появилось новое название болезни — «инфекция, вызванная ВЭБ», или «Эпштейна — Барр вирусная инфекция», в настоящее время не являющееся синонимом ИМ (Марри Д., 2006; Тимченко В. Н. [и др.], 2001). Большой вклад в изучение патогенеза и клинической картины, разработку лечения больных ИМ внесли отечественные ученые Кассирский И. А., Нисевич Н. И., Чирешкина Н. М.

Заболеваемость ИМ среди населения в целом составляет 50 случаев на 100 000 населения в год, а у лиц 15—25 лет она вдвое выше, восприимчивость к ИМ высокая. В развивающихся странах инфицированность детей в возрасте до 3 лет достигает 80 % (Учайкин В. Ф. [и др.], 2006). В России обязательный учет заболеваемости ИМ введен с 1990 г., ежегодно регистрируется 40—80 случаев ИМ на 100 000 населения (Иванова В. В. [и др.], 2006; Каражас Н. В. [и др.], 2007). Показано, что в Москве 62,5 % детей до 2 лет имеют антитела к капсидному антигену ВЭБ, а в остальных возрастных группах инфицированность достигает 100 %. Это связано с наличием стертых форм и бессимптомным течением инфекции, а также с дефектом ее выявления. Дети в возрасте до 1 года практически не болеют из-за наличия пассивного иммунитета, полученного от матери. Подъем заболеваемости ИМ отмечается в возрасте 2—10 лет, а затем в 20—30 лет, что связано с активностью социальных контактов. Чаще болеют лица мужского пола (Учайкин В. Ф. [и др.], 2006; Эмонд Р. [и др.], 1998).

Необходимость изучения особенностей современного течения ИМ диктуется не только его распространенностью, но и недостаточной выявляемостью ИМ врачами первичного звена. Так, при направлении в стационар расхождение диагнозов достигает 40 % (Живица Л. В. [и др.], 1998). Многие исследователи отмечают подъем заболеваемости ИМ в последние годы, связывая это с изменениями

экологии и снижением иммунного статуса людей (Лобзин Ю. В. [и др.], 2009; Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я., 2007).

Источниками инфекции являются больные манифестными (стертыми и типичными) и бессимптомными формами болезни, а также вирусоносители. Выделение ВЭБ с орофарингеальным секретом происходит в течение 2—18 мес. после перенесенного заболевания (Лобзин Ю. В., 2003; Учайкин В. Ф. [и др.], 2006). Ряд авторов считают, что выделение ВЭБ со слюной у здоровых серопозитивных людей происходит периодически на протяжении всей жизни (Лобзин Ю. В., 2003; Рахманова А. Г. [и др.], 1995). Отмечается связь между иммунным статусом и выделением ВЭБ во внешнюю среду (Марри Д., 2006; Рахманова А. Г. [и др.], 1990). Основной путь передачи — воздушно-капельный, возможны также контактно-бытовой (со слюной больного), парентеральный (с донорской кровью и трансплантатами), половой. Описан вертикальный путь передачи инфекции (Марри Д., 2006; Рахманова А. Г. [и др.], 1995). Восприимчивость всеобщая. ИМ чаще встречается в виде спорадических случаев, но возможны и эпидемические вспышки заболевания в закрытых коллективах (в детских садах, среди студентов и военнослужащих). Контагиозный индекс не установлен, но считается, что он невысокий за счет большой прослойки иммунных лиц (Учайкин В. Ф. [и др.], 2006; Шувалова Е. П., 2001).

Входными воротами инфекции является эпителий ротоглотки, откуда вирус проникает в восприимчивые В-лимфоциты лимфоидной ткани глотки. Не исключается возможность проникновения вируса и через желудочно-кишечный тракт (Рахманова А. Г. [и др.], 1990). Поверхностные рецепторы для ВЭБ, молекулы CD21, имеются на эпителиальных клетках ротоглотки и на В-лимфоцитах. Первичная репликация вируса происходит в эпителии слизистой оболочки рото- и носоглотки, лимфоидных образованиях глотки и протоках слюнных желез, а также в эпителии шейки матки, что клинически соответствует инкубационному периоду (Учайкин В. Ф. [и др.], 2006; Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я., 2007).

На месте внедрения вируса появляется гиперемия и отечность слизистых оболочек полости рта и глотки, гипертрофия ткани миндалин и слизистых оболочек носа, что клинически проявляется затрудненным носовым дыханием и умеренной болезненностью при глотании (Исаков В. А. [и др.], 2006; Рахманова А. Г. [и др.], 1990). Инфицированные ВЭБ В-лимфоциты приобретают способность к неограниченной пролиферации, превращаясь в крупные атипичные лимфоциты — так называемые атипичные мононуклеары.

Дальнейшее распространение вируса происходит гематогенным и лимфогенным путями в периферические лимфоузлы, печень и се-

лезенку. Патологический процесс в этих органах начинается почти одновременно. ВЭБ активизирует гуморальный и клеточный иммунитет (Марри Д., 2006). Но главная роль в подавлении и элиминации инфекции принадлежит клеточному иммунитету. CD8 Т-лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты и Т-супрессоры), выраженная пролиферация которых наступает вскоре после инфицирования В-лимфоцитов, оказывают цитотоксическое действие на зараженные В-лимфоциты и препятствуют их пролиферации. При этом повышается экспрессия маркеров активации Т-лимфоцитов и увеличивается концентрация ИФН- $\gamma$  в сыворотке (Харрисон Т. Р., 2002).

Общепринятой клинической классификации ИМ нет. Некоторые авторы выделяют до 20 различных форм болезни, но существование многих из этих форм вызывает сомнение (Казанцев А. П., Матковский В. С., 1986). Для практической работы выделяют следующие клинические формы ИМ (Исаков В. А. [и др.], 1999; 2006):

1) первичная, острая инфекция — железистая, лихорадочная (гриппоподобная), желтушная, смешанная, септическая (диссеминированная, у больных с тяжелым иммунодефицитом);

2) вторичная инфекция — хроническая форма ИМ.

Выделяют варианты течения ВЭБ-инфекции (табл. 42).

Таблица 42

**Клинические формы ИМ, вызванные ВЭБ**

(Степанова Е. В., 2009)

Первичная форма	Вторичная форма
Инфекционный мононуклеоз: типичный; атипичный; стертый	Опухоли: лимфома Беркитта; неходжкинская лимфома; первичная В-клеточная лимфома ЦНС; другие В-клеточные лимфомы; носоглоточная карцинома; волосатая лейкоплакия
Нейроинфекционные поражения	Лимфоидный интерстициальный пневмонит Нейроинфекционные поражения Хроническая форма

Основными симптомами ИМ являются: лихорадка, тонзиллит, генерализованная ЛАП, гепатоспленомегалия, экзантемы (у 30 % больных — эритематозные, розеолезные, папулезные и другие формы, чаще аллергического генеза). Атипичные формы характеризуются отсутствием какого-либо основного симптома или же необычной выраженностью отдельных проявлений, а также появлением необычных симптомов. Типичные формы составляют 96—97 %, атипичные — 3—4 %.

Клинические формы ИМ очень многообразны. Инкубационный период 4–14 дней, реже до 50 дней (Постовит В. А., 1997; Учайкин В. Ф. [и др.], 2006; Юшук Н. Д., Венгеров Ю. Я., 2007). Чаще отмечается острое начало — повышение температуры тела, головные боли, а также мышечные и суставные боли. Беспокоят боли в горле, усиливающиеся при глотании, затрудненное носовое дыхание, гиперплазия лимфатических узлов.

По данным В. А. Постовита (1997), острое начало наблюдалось у 69 % пациентов, постепенное — у 31 % взрослых больных. Согласно другим исследованиям, острое начало болезни было у 76 % больных, причем у 12 % оно сопровождалось ознобами (Живица Л. В. [и др.], 1987). У больных детей с постепенным началом ИМ отмечается короткий продромальный период, длительностью от 2–3 дней до 2 нед., характеризующийся умеренно выраженной общей интоксикацией с повышенной утомляемостью, слабостью, понижением аппетита, мышечными и головными болями и сухим кашлем, тошнотой (Учайкин В. Ф. [и др.], 2006; Чирешкина Н. М., 1973).

Максимальное повышение температуры отмечается в периоде появления налетов в зеве. Длительность лихорадки от 10 дней до 1 мес. и более (Марри Д., 2006; Казанцев А. П. [и др.], 1999; Шувалова Е. П., 2001). Лихорадочный период (в пределах 38,1–40 °С) у половины больных составляет 8–18 дней (в среднем, до 2–3 нед.), у трети больных — кратковременный (2–4 дня), а у 9 % отсутствовал (Исаков В. А. [и др.], 2006; Лобзин Ю. В. [и др.], 2003). Характерны перепады температуры тела в течение суток с размахами 1–2 °С и литическое ее снижение в конце лихорадочного периода. При ИМ встречаются самые разнообразные типы лихорадок: постоянная, волнообразная, интермиттирующая, ремиттирующая, субфебрильная, гектическая, неправильная (Анищик В. А., Корягин В. Н., 2007). Антибактериальные химиопрепараты не оказывают существенного влияния на длительность и характер температурной кривой (Казанцев А. П. [и др.], 1999).

Одним из наиболее ранних и постоянных признаков ИМ является генерализованное увеличение лимфатических узлов, которое отсутствует лишь у единичных больных. Лимфаденопатия, по мнению В. А. Постовита (1997), В. Ф. Учайкина [и др.] (2006), предшествует поражению глотки и является более ранним симптомом, однако другие авторы говорят о параллелизме увеличения лимфоузлов и развития ангины (Рахманова А. Г. [и др.], 1995; Тимченко В. Н. [и др.] 2001; Шувалова Е. П., 2001). Максимальное увеличение лимфоузлов происходит к 6–9-му дню болезни. Наиболее часто происходит симметричное увеличение подчелюстных лимфоузлов, а также лимфоузлов, располагающихся по заднему краю грудино-клю-

чично-сосцевидной мышцы. В процесс вовлекаются также передние шейные, затылочные, подмышечные, паховые и локтевые лимфоузлы. Встречаются и односторонние поражения (чаще слева). Увеличенные железы особенно хорошо контурируются при повороте головы в сторону. У большинства больных лимфоузлы достигают величины фасоли или лесного ореха, реже — грецкого ореха и более (Марри Д., 2006; Покровский В. И. [и др.], 2007; Постовит В. А., 1997). При пальпации они плотноватой эластической консистенции, малоболезненны, не спаяны между собой и подлежащими тканями, кожа над ними не изменена. Иногда вокруг увеличенных шейных лимфоузлов появляется небольшая отечность клетчатки. Периаденит, покраснение кожи и нагноительные процессы никогда не наблюдаются (Зубик Т. М. [и др.], 1991; Казанцев А. П., Матковский В. С., 1986). В результате шейной лимфаденопатии может быть лимфостаз, что проявляется одутловатостью лица (Зубик Т. М. [и др.], 1991).

В ряде случаев при проведении рентгенологического исследования выявляются увеличенные лимфатические узлы средостения и брюшной полости. У некоторых больных возникает симптоматика острого мезаденита, симулирующая картину «острого живота». При увеличении бронхолегочных лимфатических желез больных может беспокоить кашель, при увеличении кардиальных лимфоузлов — боли в области сердца разной интенсивности и продолжительности (Казанцев А. П., Матковский В. С., 1986). Уменьшение лимфоузлов наблюдается к 15—20-му дню болезни, но полная нормализация их размеров может происходить медленно и завершается обычно через 1—2 мес. от начала болезни.

Происходят воспалительные изменения в ротоглотке в виде гранулезного фарингита, катаральной, лакунарной, фолликулярной, язвенно-некротической ангины, которые появляются или с первых дней болезни, или несколько позже — на 4—6-й день — на фоне лихорадки, лимфаденопатии и других симптомов болезни. Эти изменения связаны со специфическим действием вируса, активацией бактериальной флоры и присоединением вторичной инфекции (Исаков В. А. [и др.], 1998; Постовит В. А., 1997; Шувалова Е. П., 2001). Некротические изменения в зеве бывают выражены особенно резко у больных с агранулоцитозом (Лобзин Ю. В. [и др.], 2003). У больных с удаленными миндалинами реакция лимфоидной ткани глотки проявляется в виде увеличения боковых валиков и гранул задней стенки глотки. Чем моложе взрослые больные, тем чаще у них отмечались болезненность или затруднение при глотании, а с увеличением возраста больных уменьшалась частота поражения ротоглотки, что связано с происходящими инволютивными возрастными про-

цессами в лимфоидной ткани (Постовит В. А., 1997). Важно отметить, что ангина при ИМ характеризуется продолжительным течением и не поддается лечению антибиотиками (Юшук Н. Д., Венгеров Ю. Я., 2007).

С первых дней болезни в периферической крови отмечаются умеренная лейкопения и нейтропения, лимфоцитоз, плазматические клетки. Характерные изменения в периферической крови появляются после 5-го дня болезни: развивается лейкоцитоз до  $10-13 \cdot 10^9/\text{л}$  (возможен гиперлейкоцитоз до  $18-20 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитоз, возрастает количество плазматических клеток, появляются атипичные монолимфоциты (10–60 % и выше). Выздоровление наступает через 2–4 нед., но могут сохраняться ЛАП, гепатоспленомегалия, атипичные мононуклеары, что указывает на затяжное течение ИМ.

Р. Т. Мурзабаева с соавт. (2006) наблюдали 338 реконвалесцентов ИМ (в том числе 293 ребенка в возрасте 3–17 лет) в течение 2 лет. При изучении катамнеза установлено, что клиническое выздоровление в первые 3 мес. наступило лишь у трети больных, а затяжное течение с рецидивами регистрировалось у 20 % больных, у 25 % пациентов наблюдались частые ОРЗ, бактериальные инфекции (отиты, синуситы).

Интенсивность клинических симптомов нарастает к 4–6-му дню, к 3–4-му дню отмечается гепатолиенальный синдром (функциональные пробы печени остаются повышенными до 15–20-го дня болезни). Считают, что имеется скорее диффузное, чем локальное поражение печени (Юшук Н. Д. [и др.], 1998). Обследование 25 детей 7–15 лет с ИМ выявило гепатоспленомегалию у 93 % детей. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2,5 см (максимально на 5–6 см), а селезенка — на 1,2 см (максимально на 6 см). Желтушность кожи и склер была у 13,9 % пациентов. У больных с гепатолиенальным синдромом, по сравнению с детьми без поражения печени, выявлено повышение уровня  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD8}^+$ , выраженное снижение  $\text{CD4}^+$  клеток, повышены показатели с активированными маркерами  $\text{HLA-DR}^+$ ,  $\text{CD54}^+$ , более выраженное снижение В-лимфоцитов с активным нарастанием иммуноглобулинов основных классов (Бертрам Л. И. [и др.], 2006). Авторы считают, что ВЭБ не обладает прямым цитотоксическим действием. Развитие гепатита сопровождается Т-клеточной реакцией формирования иммунного ответа, а Т-цитотоксические лимфоциты осуществляют цитолиз инфицированных гепатоцитов (Бертрам Л. И. [и др.], 2006).

Анализ клинической картины ИМ у 37 больных в возрасте от 3 до 30 лет выявил следующие симптомы: лихорадка выше  $38^\circ\text{C}$  (92 %), ЛАП (100 %), тонзиллит (76 %), гепатоспленомегалия (69 %), эпифарингит (25 %), экзантема (26,9 %), желтушность кожи

(53,8 %), лимфоцитоз крови (60 %), наличие атипичных мононуклеаров больше 10 % (30,8 %), повышение АЛАТ (77 %). Отмечались Т-лимфопения, значительный В-лимфоцитоз, повышение ЦИК (Никифорова Т. А. [и др.], 2004).

Практический интерес представляет исследование О. А. Дунаевского с соавт. (2001), которые предложили экспертную систему «Инфекционный мононуклеоз-2», предназначенную для оценки тяжести течения перенесенного заболевания. База данных особенностей течения ИМ у взрослых и детей накапливалась 20 лет. Под наблюдением было 60 взрослых и 200 детей с ИМ. С помощью специальных математических методов из множества (50) признаков отобрали наиболее информативные клинические симптомы и лабораторные тесты для оценки тяжести перенесенной инфекции. Показано, что ИМ у взрослых протекает тяжелее, чем у детей: средние и тяжелые формы ИМ отмечены у 85,6 % взрослых и у 70,5 % детей ( $p < 0,05$ ). У взрослых пациентов заболевание чаще начиналось постепенно, однако продолжительность повышенной температуры у них была существенно дольше, чем у детей. Несмотря на то что увеличение печени чаще отмечалось у детей, желтушные формы ИМ с нарушением пигментного обмена достоверно чаще наблюдались у взрослых больных (16,5 %), чем у детей (0,5 %).

Установлено, что важнейшими клинико-лабораторными данными для оценки формы тяжести в обеих возрастных группах являются: температурная реакция (максимальная за период болезни) и ее продолжительность, увеличение лимфатических узлов (см), продолжительность болезни (дни), увеличение размеров печени (см), количество лейкоцитов и количество атипичных мононуклеаров в клиническом анализе периферической крови и характеристика налетов в ротоглотке (их отсутствие, островчатые, пленчатые).

Исследование показало, что у подавляющего числа взрослых и детей, перенесших ИМ, частота и длительность остаточных явлений в период реконвалесценции зависит от формы тяжести перенесенной болезни: после легкой формы остаточные явления держатся до 3 мес., после средней тяжести — до 6 мес., после тяжелой формы ИМ — до 1 года (Дунаевский О. А. [и др.], 2001).

*Осложнения ИМ у больных на фоне иммунодефицита* могут быть: гематологическими (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, разрыв селезенки), кардиологическими (перикардит, миокардит), неврологическими (менингит, менингоэнцефалит, миелит, нейропатии) (Рахманова А. Г. [и др.], 1995).

*Хронический мононуклеоз, обусловленный ВЭБ.* Длительное персистирование ВЭБ в организме человека может быть бессимптомным



либо вызывать определенные клинические проявления. С учетом возможности развития на фоне персистирующей (латентной) инфекции различных болезней, нужны критерии, которые позволят отнести проявления болезни к хроническому мононуклеозу (Казанцев А. П., 2003). К таким критериям можно отнести, по данным S. E. Straus (1988), следующие (Казанцев А. П., 2003):

I. Перенесенное не более чем за 6 мес. тяжелое заболевание, диагностированное как первичное заболевание ИМ или ассоциированное с необычно высокими титрами антител к ВЭБ (антитела IgM), к капсидному антигену (VCA) вируса в титре 1 : 5120 и выше или к раннему вирусному антигену (EA) в титре 1 : 650 и выше.

II. Гистологически подтвержденное вовлечение в процесс ряда органов:

- интерстициальная пневмония;
- гипоплазия элементов костного мозга;
- увеит;
- лимфаденопатия;
- персистирующий гепатит;
- спленомегалия.

III. Нарастание количества ВЭБ в пораженных тканях, доказанное методом антикомплементарной иммунофлюоресценции с ядерным антигеном ВЭБ (EBNA).

При хроническом мононуклеозе отмечают персистирующая ЛАП, гепатит, спленомегалия, гипоплазия костного мозга, интерстициальная пневмония (Никифорова Т. А. [и др.], 2004; Рахманова А. Г. [и др.], 1995; 2001). Могут быть другие самые различные симптомы: головные боли, боли в мышцах, быстрая утомляемость, плохой сон и т. д. Возможны проявления орального (26 %) или генитального (38 %) герпеса. В периферической крови отмечались лейкопения, тромбоцитопения. Эти признаки сходны с проявлениями многих хронических инфекций, от которых трудно дифференцировать хронический мононуклеоз, могут также быть сочетанные заболевания (Казанцев А. П., 2003).

Терапия ИМ включает назначение ацикловира по 800 мг 5 раз в сутки перорально или парентерально, по 5 мг/кг каждые 8 часов при тяжелом течении. Возможно применение видарабина по 7,5–15 мг/кг в сутки внутривенно капельно или фоскарнета по 60 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно капельно с последующим назначением препарата в дозе 90–120 мг/кг в сутки. Применяют фамцикловир (фамвир) по 250 мг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней, иммуностимулирующие средства (см. главы 9 и 11).

*Лимфома Беркитта* (ЛБ) распространена в Центральной Африке и других регионах, чаще у детей 3–7 лет, однако у больных со сни-

женным иммунным статусом ЛБ встречается в различных регионах. Лимфому выявляют в почках, яичниках, забрюшинных лимфоузлах, челюсти, надпочечниках, желудке, в мозговых оболочках и веществе головного мозга (Рахманова А. Г. [и др.], 1990). При осмотре больных отмечаются единичные или множественные образования на челюсти с диффузным распространением на слюнные железы, щитовидную железу. Опухоль быстро растет и вызывает деформацию носа и челюстей, разрушает кости, нарушаются дыхание и глотание. Появляется лихорадка, при тяжелом течении — поражение костей опорно-двигательного аппарата, неврологические расстройства, нарушение функции тазовых органов.

*Назофарингеальная карцинома* — это злокачественная опухоль с локализацией на латеральной стороне полости, прорастает в носоглотку и метастазирует в подчелюстные лимфоузлы. Риноскопия выявляет опухоль, которая имеет бугристый вид или напоминает полип. С ростом опухоли у больных снижается слух, возникают боли с иррадиацией в височную область. Отмечаются общетоксические симптомы, невралгия ветви тройничного нерва.

При анализе образцов слюны от больных назофарингеальной карциномой, широко распространенной в южных районах Китая и в Африке, методом ПЦР в ряде случаев выявлена ДНК ВГЧ-6. У этих же больных было отмечено достоверное повышение титров антител IgG к ВГЧ-6 и, в отличие от здоровой популяции, найдены антитела класса IgA. Распространенность этого варианта опухоли у лиц китайской национальности может объясняться и особенностями традиционной китайской диеты, изобилующей копченой рыбой, которая, в свою очередь, содержит известные канцерогены — нитрозамины. По данным ВОЗ, средняя заболеваемость назофарингеальной карциномой во всем мире составляет менее 1 случая на 100 000 населения. Однако выделяются регионы с максимальной заболеваемостью: Южный и Юго-Восточный Китай, Индокитай, Индонезия, Гренландия, Аляска. У проживающих в Южном Китае частота заболеваемости назофарингеальной карциномой значительно выше и равна 20 случаям на 100 000 населения в год внутри популяции. Имеются также различия по заболеваемости в различных районах: от 12,6 до 29,1 % у мужчин и от 3,3 до 11,0 % у женщин соответственно. В России заболеваемость назофарингеальной карциномой по состоянию на 2000 г. равна 0,18 % у мужчин и 0,09 % у женщин. Среди детей от 0 до 14 лет она соответствует 2,4 %, в возрасте от 15 до 39 лет значительно возрастает — до 13,6 %. Заболеваемость среди лиц среднего (40–50 лет) и старшего возраста (51–69 лет) составляет 31,2 и 33,4 % соответственно. В Москве заболеваемость у мужчин несколько выше — 0,19 %, у женщин — 0,07 %. В странах СНГ высо-

кая заболеваемость отмечена в Киргизии: у мужчин — 0,46 %, у женщин — 0,22 % (Исаков В. А. [и др.], 1990; Калугина М. Ю., 2009; Pellet P. E., Black J. B., 1992).

*Лейкоплакии* слизистых оболочек языка, полости рта, красной каймы губ. Возможно поражение слизистой оболочки вульвы, клитора, влагалища и шейки матки, головки полового члена. Характерно появление участков белого или белесовато-серого цвета в диаметре до 2—3 см с четкими границами, кровоточивость при травмировании. Назофарингеальная карцинома и лейкоплакии часто выявляются у больных с тяжелыми иммунодефицитами (онкология, онкогематология, ВИЧ-инфекция и СПИД). Терапия предусматривает комбинированное лечение химиопрепаратами (циклофосфан, винкристин и пр.), противовирусными средствами (ганцикловир, фоскарнет), рекомбинантными интерферонами и иммуноглобулинами, по показаниям — оперативное лечение.

## 5.5. Инфекция ВГЧ-6 и ВГЧ-7

Спектр заболеваний, связанных с ВГЧ-6, довольно широк. Полиморфизм патологии зависит как от формы инфекции, так и от штаммовых различий вируса (Исаков В. А. [и др.], 1994; Петрухина М. И., Старостина Н. В., 2003). К заболеваниям, ассоциированным с первичной острой ВГЧ-6-инфекцией, относятся: синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит); внезапная экзантема у новорожденных и более старших детей (*roseola infantum exantema subitum*); инфекционный мононуклеоз у подростков и взрослых, не связанный с ВЭБ-инфекцией; гистиоцитарный некротический лимфаденит (*KiKuchi's lymphadenitis*) (Калугина М. Ю., 2009).

Выраженный тропизм ВГЧ-6 к лимфоидным и глиальным клеткам указывает на его возможное этиологическое значение в индукции лимфопролиферативных и гематологических заболеваний, а также иммунодефицитных состояний. Считают доказанным участие ВГЧ-6В в развитии не связанного с ВЭБ инфекционного мононуклеоза (мононуклеозоподобный синдром), лихорадочных заболеваний с генерализованной ЛАП, внезапной экзантемы; ВГЧ-6А — в развитии энцефалитов у лиц с иммунодефицитными состояниями, злокачественной В-клеточной лимфомы, лимфогрануломатоза, синдрома хронической усталости. В современной литературе имеются сведения, косвенно указывающие на вероятность участия ВГЧ-6 в развитии саркоидоза, синдрома Шегрена, болезни Крона, аутоиммунного тиреоидита. У части больных с этими заболеваниями в клетках пораженных органов выявлены генетические последова-

тельности ВГЧ-6. Доказано значение ВГЧ-6 в развитии лимфопротеративных поражений с моноклональной пролиферацией В-клеток. Выявлена причастность ВГЧ-6 к развитию острых гепатитов у взрослых и детей, в том числе и злокачественных форм заболевания с фульминантным течением и гибелью ребенка через неделю после появления первых симптомов. С ВГЧ-6 связывают появление розовой сыпи новорожденных, фатального гемофагоцитарного синдрома.

Потенциальная *онкогенность ВГЧ-6* подтверждается следующими фактами:

- ВГЧ-6 активирует онкопротеины Е6 и Е7 — ВПЧ при цервикальной карциноме;

- ДНК ВГЧ-6 способна индуцировать неопластическую трансформацию клеток NIH3T3 *in vitro* и на животных моделях;

- ВГЧ-6, как и другие герпесвирусы, может быть связан с одной или более стадиями генеза рака в определенных неоплазиях человека (Евсюкова И. И., 1997).

*Группы риска возникновения ВГЧ-6-инфекции.* Пациенты с вторичными иммунодефицитами (Шульженко А. Е., [и др.], 2003):

- беременные (*herpes gestationis*), недоношенные дети, новорожденные, лица старше 65 лет;

- пациенты, получающие иммуносупрессивную системную терапию (пульс-терапию и/или длительно применяющие глюкокортикостероиды, цитостатики для лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний), нерациональную антибиотикотерапию;

- новорожденные и взрослые с пневмонией;

- реципиенты крови;

- пациенты после трансплантаций органов, тканей;

- пациенты с онкологическими заболеваниями (в том числе гемобластозами), с тяжелыми анемиями;

- ВИЧ-инфицированные в стадии СПИДа;

- гомосексуалисты, проститутки, лица, не использующие контрацептивы и находящиеся в половых контактах с несколькими партнерами;

- лица, использующие наркотические вещества и препараты, а также пациенты с синдромом аггравации, умышленно принимающие глюкокортикостероиды и цитостатики;

- пациенты после радикальных хирургических оперативных вмешательств, кардиохирургических (например, аортокоронарное шунтирование и др.), нейрохирургических операций, с тяжелыми комплексными травмами опорно-двигательного аппарата, ожогами;

- пациенты после лучевой терапии, перенесенной лучевой болезни, лица, находящиеся под воздействием малых доз радиационного фактора;

- пациенты с сепсисом, активным туберкулезом;
- пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани в активной форме;
- пациенты с атопическими заболеваниями, с себорейным дерматитом.

Конгенитальное и перинатальное инфицирование плода встречается редко, а клинические проявления заболевания в период беременности, как правило, отсутствуют. Мать и родившийся ребенок в большинстве случаев инфицированы одним и тем же штаммом вируса, однако были (хотя и очень редко) случаи, при которых у них выделяли разные штаммы ВГЧ-6 (Buchbinder S. [et al.], 2000). Скорее всего, происходит трансплацентарное заражение плода в период беременности. Возможно заражение новорожденного во время родов при прохождении через родовые пути, о чем свидетельствуют данные о выявлении ВГЧ-6 в родовых путях у 10–20 % беременных женщин. Есть сведения, что ДНК вируса выделяли из тканей плода при раннем аборте. Реактивация вируса в генитальном тракте происходит крайне редко и, соответственно, редко приводит к самопроизвольному аборту. В грудном молоке кормящих женщин вирус не обнаруживался (Бехало В. А., Ловенецкий А. Н., 1998).

*Внезапная экзантема* (синонимы: *exantema subitum*, *roseola infantum*, шестая болезнь) впервые была описана в 1910 г., чаще она наблюдается у детей от 4 мес. до 3 лет. Некоторые авторы подчеркивают, что внезапная экзантема (ВЭ) встречается чаще именно у детей 4–5 мес., когда у младенцев исчезают материнские антитела к ВГЧ-6 (титры антител в 2 раза ниже, чем у новорожденных детей) и вероятность инфицирования выше (Исаков В. А. [и др.], 1990; Kondo K., 1990; Tokashi K. [et al.], 1988).

Инкубационный период составляет 3–7 дней (иногда до 17 дней). Болезнь начинается внезапно повышением температуры до 39–40 °С, возможно беспокойство, бессонница, снижение аппетита, жидкий стул. На 4-й день температура критически снижается, одновременно или через несколько часов появляется сыпь в виде дискретных бледно-розовых пятен диаметром 2–5 мм, вначале на спине, затем на животе, груди и разгибательных поверхностях конечностей (рис. 10, см. цв. вклейку). На лице сыпь бывает редко. Через 2–3 дня сыпь исчезает, не оставляя пигментации. У части детей заболевание протекает без сыпи. В то же время в отдельных случаях возможно злокачественное течение ВЭ с петехиальной сыпью, панциптопенией, внутренними кровотечениями и летальным исходом.

Редко после первичного инфицирования во время лихорадки отмечаются явления менингизма, серозный менингит или менингоэнцефалит сравнительно доброкачественного течения, гепатит, мио-

кардит (Yoshikawa T., 2003). В периферической крови в начале болезни лейкоцитоз со сдвигом формулы крови влево, более типичны лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз и моноцитоз.

Около 50 % всех случаев первой в жизни лихорадки новорожденных — результат первичного инфицирования ВГЧ-6. С развитием экзантемы связывают преимущественно вариант ВГЧ-6В. В период лихорадки (и даже перед этим) вирус присутствует в CD4<sup>+</sup> клетках; в это время выделить вирус из крови больных удастся более чем в 90 % случаев. Заболевание наиболее часто встречается в весеннее и осеннее время, причем наряду со спорадическими случаями регистрируются и небольшие вспышки среди детей старших возрастных групп в детских дошкольных учреждениях. Крайне редки случаи заболеваний у детей старшего возраста и у взрослых. Антитела к ВГЧ-6 отсутствуют в начале острой фазы болезни (инкубационном периоде) и начинают определяться в большинстве случаев на 6—8-й день от начала заболевания. Специфические антитела к ВГЧ-6 появляются на 7-й день, достигая максимума через 2—3 нед. и персистируют в организме пожизненно.

Обычно заболевание заканчивается без осложнений, но описаны клинические случаи манифестной инфекции с различными симптомами: лихорадка выше 40 °С, воспаление барабанной перепонки, респираторные и гастроинтестинальные симптомы, неврологические осложнения (энцефалиты, менингоэнцефалиты, асептический менингит, судороги с последующей эпилепсией); имеются сообщения о протекании первичной ВГЧ-6-инфекции с гепатоспленомегалией, фатальным фульминантным гепатитом, фатальной диссеминированной инфекцией (Beovic B. [et al.], 2001; Barone S. R. [et al.], 1995; Tanaka-Taya K. [et al.], 1996).

Со времени первого выделения вируса ВГЧ-6 было показано, что он обладает тропизмом к линиям глиобластомы и нейробластомы так же, как к эмбриональной глии, хотя эти клетки поддерживают рост вируса менее эффективно, чем лимфоциты. Это объясняет, почему возможно инфицирование ЦНС с развитием энцефалитов и менингитов во время *exanthem subitum* или в других серологически подтвержденных случаях острых инфекций ВГЧ-6 у детей (Евсюкова И. И., 1997). При наличии случаев ВЭ возникает необходимость ее дифференцировки с другими экзантематозными заболеваниями, в частности с корью и краснухой. Клиническую картину острой формы ВГЧ-6-инфекции у детей до 2 лет наблюдают в 10 % случаев (Asano Y. [et al.], 1994). Вакцина для профилактики ВГЧ-6-инфекции пока не разработана.

*Взаимосвязь ВГЧ-6-инфекции и других герпесвирусных инфекций у детей с диагнозом внезапная экзантема.* Наиболее частым проявле-

нием ВГЧ-6-инфекции у иммунокомпетентных детей является внезапная экзантема и острая лихорадка без видимого очага инфекции (Linde A., Dahl H., Wahren B., 1990). Считают, что ВГЧ-6 играет главную роль, а значение других ГВ в этиологии ВЭ не изучено. М. Ю. Калугина с соавт. (2008) определяла значение ЦМВ, ВЭБ, ВПГ и ВГЧ-6 для данной категории больных детей. Под наблюдением в 2007 г. было 80 детей: с симптомами лихорадки и высыпаниями 38 человек (47,5 %), с лихорадкой без видимого очага инфекции 42 ребенка (52,5 %), из которых у 12 (29,0 %) была выявлена бактериальная инфекция, вызванная стафилококками (они не вошли в исследование), у 30 (71,0 %) этиология заболевания оставалась неясной. Дети без признаков бактериальных инфекций обследованы на ГВИ (диагностические титры антител IgG, антигены и ДНК вирусов), чтобы определить, какой из ГВ мог быть этиологическим агентом лихорадки и высыпаний.

У обследованных детей на 4-й день болезни температура снижалась, одновременно или через несколько часов появлялась сыпь в виде дискретных бледно-розовых элементов диаметром 2—5 мм. Высыпания у детей обычно появлялись сначала на спине, а затем на животе, груди, разгибательных поверхностях конечностей. На лице сыпь встречалась редко. Через 2—3 дня сыпь исчезала, не оставляя следов.

Наиболее часто (у 47,5 % детей с ВЭ) были выявлены признаки острой ЦМВ-инфекции и в 45,0 % — острой ВЭБ-инфекции, в то время как маркеры острой ЦМВ и ВЭБ-инфекции у практически здоровых детей определялись реже (в 9,5 и 4,5 раза соответственно). Простой герпес и ВГЧ-6-инфекция выявлялись у 28,75 % (23 человека) и 31,25 % (25 человек) больных детей соответственно, что было в 6 раз чаще, чем в группе сравнения (здоровые дети). При этом у 13 детей обнаруживали антигены ВГЧ-6 в слюне, у 5 — в клетках крови и у 7 — в двух исследуемых материалах одновременно. В группе детей с ВЭ достоверно чаще обнаруживали маркеры острого инфицирования ВГЧ-6, чем в контрольной группе, тогда как разница в частоте наличия других маркеров этих инфекций в контрольной группе и в группе детей с ВЭ была недостоверна.

Диагноз ВЭ требует исключения других инфекционных и соматических болезней, таких как энтеро- и аденовирусная инфекция, корь, краснуха, скарлатина, пневмония, средний отит, острый пиелонефрит, менингит, пневмококковая бактериемия, аллергические высыпания. Для ранней диагностики ВЭ используются методы лабораторной диагностики РН и ПЦР. Внезапная экзантема от краснухи отличается главным образом высокой температурой тела в продромальном периоде и отсутствием заднешейного лимфаденита; исключить корь позво-



ляет отсутствие пятен Филатова — Коплика, ринита, конъюнктивита, кашля, этапности высыпаний. При дифференциальной диагностики ВЭ с аллергическими заболеваниями следует учитывать анамнестические данные и изменения в картине крови. Для установления этиологической роли энтеровирусов решающее значение имеют результаты лабораторных исследований (прямая и непрямая РИФ, РН, РСК, реакция преципитации в геле, ИФА, ПЦР) и их сопоставление с результатами клинических и эпидемиологических наблюдений.

С целью дифференциальной диагностики ВЭ с краснухой были систематизированы основные клинические признаки ВГЧ-6-инфекции (возможно, связанные с ВЭ) и краснухи (табл. 43). Показано, что часто клиническая дифференциальная диагностика этих заболеваний затруднительна или невозможна, поэтому необходимо лабораторное подтверждение этиологического диагноза. Краснуха исключалась с помощью серологических методов (НРИФ, РТГА и ИФА), направленных на выявление сероконверсии, т. е. нарастания титров специфических антител.

Таблица 43

**Основные дифференциально-диагностические признаки  
ВГЧ-6-инфекции и краснухи** (Калугина М. Ю., 2009)

Симптомы	ВГЧ-6-инфекция	Краснуха
Катаральный период	Продолжительный, нормализация температуры на 5-е сутки	Отсутствует или не превышает 1—2 дня
Характер катарального синдрома	Выраженный (ассоциация с вирусом парагриппа), иногда «лающий кашель», фебрильные судороги	Слабый
Конъюнктивит	Выражен слабо или отсутствует	Выражен слабо или отсутствует
Увеличение затылочных или подчелюстных лимфоузлов	Увеличение затылочных лимфоузлов, безболезненных при пальпации	Увеличение затылочных лимфоузлов, может сопровождаться болезненностью при пальпации
Температурная реакция	Продолжительная, но слабо выраженная (37,0—37,5 °С)	Более выраженная, но не продолжительная (37,0—38,0 °С), может совсем отсутствовать
Симптомы интоксикации	Слабо выражены или отсутствуют	Слабо выражены или отсутствуют
Этапность высыпания	Возникает на 4—5-е сутки болезни (этапность отсутствует)	В течение 1—2 дней или отсутствует
Характер сыпи	Пятнисто-папулезный характер, местами сливная, иногда как медикаментозная, иногда на ладонях	Мономорфная мелкая пятнистая или пятнисто-папулезная, несливная; полностью отсутствует на ладонях и подошвах
Обратная динамика сыпи	До 2 нед.	На 3—4-й день сыпь исчезает бесследно
Изменения слизистой полости рта	Стоматит, острый тонзиллит	Энантема мягкого нёба (редко)

Данные литературы свидетельствуют о том, что ВГЧ-6 играет главную роль в возникновении ВЭ. На сегодняшний день мало изучена роль других ГВ в этиологии этого заболевания, поэтому важно было определить значимость ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, помимо ВГЧ-6, у данной категории больных детей. Оценку взаимного влияния ГИ на их распространенность проводили с помощью расчета коэффициента Жаккара и коэффициента общности (Калугина М. Ю., 2009).

Оказалось, что ГВИ обладают различной способностью к сосуществованию. Наибольшей способностью к сосуществованию у детей с ВЭ обладают ВГЧ-6 и ЦМВ. Данное явление обусловлено, вероятно, наличием единых механизмов передачи возбудителя (контактный, парентеральный). Заметно ниже способность к сосуществованию у вирусов ВГЧ-6 и ВПГ. Низкие значения показателей коэффициента Жаккара и коэффициента общности выявлены для тройного сочетания ГВ (ВГЧ-6 + ВПГ + ЦМВ). Однако самой низкой является вероятность одномоментного выявления у детей маркеров ВГЧ-6 и ВПГ. Установленные закономерности не могут быть объяснены лишь различными механизмами распространения рассматриваемых видов ГИ. По-видимому, способность к сосуществованию возбудителей ГИ детерминирована на генетическом уровне и реализуется путем сложного межвидового взаимодействия вирусов и взаимодействий образующихся ассоциантов с макроорганизмом. Большое значение имеет закаливание детей и формирование общегигиенических навыков, а также устранение факторов, способствующих обострению заболевания. Поскольку дети чаще всего инфицируются через слюну при поцелуе родителей, при групповых играх через игрушки, большое значение приобретает санитарно-просветительская работа.

Таким образом, проведенные исследования впервые выявили значение основных ГВ при ВЭ. Показано лидирующее положение ВЭБ и ЦМВ у данной категории больных детей. Несмотря на то что маркеры острой ВГЧ-6-инфекции определялись у одной трети обследуемых детей (31,25 %), моноинфекция отмечалась всего лишь у 3,75 % детей, у остальных наблюдалась микст-инфекция (Калугина М. Ю., 2009).

Дополнительно автор обследовала еще 80 детей с подозрением на ВЭ, но без признаков сыпи. В результате острую форму ВГЧ-6-инфекции диагностировали у 18 человек (22,5 %), хроническую (наличие высоких диагностических титров IgG) — у 6 (7,5 %), наличие возбудителя встречалось (наличие IgG в анамнестических титрах) у 36 детей (45,0 %) и остальные 20 детей (25,0 %) были без маркеров ВГЧ-6-инфекции. Среди 18 детей с острой формой ВГЧ-6-инфекции у 10 антигены ВГЧ-6 обнаруживали в слюне, у 5 —

в клетках крови и у 3 — в двух исследуемых материалах одновременно. Известно, что ВГЧ-6 может передаваться воздушно-капельным путем. В нашем исследовании у 12,5 % детей вирус выделялся со слюной. Это говорит о том, что данные дети могут являться источниками возбудителя инфекции и представлять определенную эпидемиологическую опасность для окружающих (Калугина М. Ю. [и др.], 2008).

*Влияние вируса герпеса 6-го типа на течение неспецифических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей* (Стюф И. Ю. [и др.], 2007).

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. Они вызываются вирусами, бактериями, грибами и другими патогенами. Считают, что стрептококки (в частности,  $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А, *Str. A*) наиболее значимы и являются причиной заболеваний ВДП в 30 % случаев (Крюков А. И. [и др.], 2004). При этом 30 % населения в умеренном климате являются носителями *Str. A* (Chirper Н. G., 1995).

Известно, что респираторные инфекции могут вызываться герпесвирусами (ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, ВПГ-7) (Баринский И. Ф., 2004; Исаков В. А. [и др.], 2004). Нередко неспецифические воспалительные заболевания (НВЗ) ВДП вызываются сочетанной вирусно-бактериальной флорой (*Str. A* + вирус герпеса), которая снижает иммунологическую реактивность, способствует затяжному и хроническому течению болезни. С целью исследования частоты обнаружения герпесвирусов и их одновременного присутствия в соскобах лакун нёбных миндалин и задней стенки глотки больных с НВЗ ВДП было обследовано 56 пациентов от 18 до 70 лет в ЛОР-отделении КБ-122 им. Л. Г. Соколова ФМБА. Диагнозы НВЗ ВДП были следующие:

- острый риносинусит — 8 чел.;
- обострение хронического риносинусита — 7 чел.;
- хронический компенсированный тонзиллит — 17 чел.;
- хронический декомпенсированный тонзиллит — 10 чел.;
- хронический фарингит — 14 чел.

На основании клинико-анамнестических данных обследования выделено 2 группы больных:

I группа (26 чел.) — пациенты, которым требовалось назначение системной антибактериальной терапии (САБТ) + патогенетические средства;

II группа (30 чел.) — пациенты, которые получали только местную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Все больные были обследованы по стандартной схеме, мазки из ротоглотки обследованы на *Str. A* и методом ПЦР на ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-8. Учитывалась также частота предшествовавших обострений и рецидивов заболеваний (редкие — менее 4 раз в год, частые — более 4 раз в год). Частота встречаемости инфекционных агентов и различных их комбинаций в группах представлена в табл. 44. Достоверно чаще в I группе пациентов диагностировали ВГЧ-6 как монопатоген (инфекция выявлена у 25 % больных) либо в сочетании со *Str. A*. В обеих группах часто выявляли *Str. A*, ВЭБ, *Str. A* + ВЭБ.

Таблица 44

**Частота встречаемости инфекционных агентов  
в группах обследованных больных (Стюф И. Ю. [и др.], 2007)**

Инфекционные агенты	I группа (САБТ)		II группа (патогенетическая терапия)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Str. A</i>	23	88	28	93
ВЭБ	15	57	17	56
ВГЧ-6	12	46*	2	6
ВГЧ-8	3	20	7	30
<i>Str. A</i> + ВЭБ + ВГЧ-6 + ВГЧ-8	1	7	1	7
<i>Str. A</i> + ВЭБ	12	46	16	53
<i>Str. A</i> + ВГЧ-6	12	46*	2	6
<i>Str. A</i> + ВГЧ-8	3	11,5	7	23

\*  $p < 0,05$ .

Сравнительный анализ регистрации инфекционных агентов у пациентов с разной частотой обострений и рецидивов выявил, что у больных, имеющих 4 и более рецидивов в год, достоверно чаще выделяли ВГЧ-6, ВЭБ и *Str. A* + ВГЧ-6 (табл. 45). Авторы считают, что эти патогены утяжеляют клиническое течение НВЗ ВПД, а обнаружение в соскобах из ротоглотки ВГЧ-6 служит дополнительным прогностическим маркером неблагоприятного течения заболевания и возможного назначения САБТ (Стюф И. Ю. [и др.], 2007). Наличие жалоб у больных на утомляемость, слабость, повышение температуры тела, лимфаденопатию, чувство першения в горле может служить основанием для их обследования методом ПЦР на ВГЧ-6 и ВЭБ.

Следует отметить, что пациенты с воспалительными заболеваниями ВДП обращаются не только к ЛОР-врачам, но также к инфекционистам, терапевтам, врачам общей практики, педиатрам. Авторами предложено два этапа лечения таких пациентов (Исаков В. А. [и др.], 2009; 2010):

1-й этап (4–5 дней) — лечение проводится с использованием САБТ, местных средств по статусу больного;

**Наличие инфекционных агентов у пациентов  
с разной частотой обострений и рецидивов**  
(Стюф И. Ю., Бычкова Е. В., Накатис Я. А. [и др.], 2007)

Инфекционные агенты	Группа «Р» ( <i>n</i> = 29)		Группа «Ч» ( <i>n</i> = 27)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Str. A</i>	27	93	24	89
ВЭБ	13	45*	19	70
ВГЧ-6	2	7*	12	44
ВГЧ-8	7	37	3	16
<i>Str. A</i> + ВЭБ + ВГЧ-6 + ВГЧ-8	0	0	1	5
<i>Str. A</i> + ВЭБ	12	41	16	59
<i>Str. A</i> + ВГЧ-6	2	7*	12	44
<i>Str. A</i> + ВГЧ-8	7	24	3	11

\*  $p < 0,05$ .

Обозначения: дополнительный критерий частоты предшествующих обострений и рецидивов: редкие «Р» — менее 4 раз в год; частые «Ч» — более 4 раз в год; *n* — число больных в группе.

2-й этап (с 6-го дня в течение 10—30 дней) — комплексная терапия с использованием противовирусных и иммуностропных препаратов.

При первичном обследовании у больных выясняли наличие немотивированной утомляемости, слабости, эпизодов повышения температуры тела в течение года, лимфаденопатии, чувство дискомфорта в зеве (першение, незначительные боли при глотании, гиперемия), в гемограмме — относительный лимфоцитоз, моноцитоз. Слюна, соскоб из ротоглотки 75 взрослых больных дополнительно обследованы в ПЦР-РВ (ПЦР в реальном времени) на ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ. Рецидивы и обострения НВЗ ВПД были 4—8 раз в год.

Результаты лабораторного обследования позволили выявить ГВ как монопатоген, либо в сочетании с другими ГВ: ВЭБ — у 58 больных (73 %), ВГЧ-6 — у 45 (60 %), ЦМВ — у 15 (20 %) больных. Средние значения в ПЦР-РВ были для ВЭБ 1,8—6,0 lg, для ВГЧ-6 — 1,5—4,5 lg, для ЦМВ — 1,5—2,9 lg. Большинство пациентов получили комплексную терапию (2—3 курса по 10 дней), с перерывами между курсами 10 дней: противовирусные средства, интерфероны, системная энзимотерапия. После лечения маркеры ВЭБ диагностированы у 22 пациентов (29 %), ВГЧ-6 — у 15 (20 %), ЦМВ — у 8 (10,6 %) пациентов. Средние значения в ПЦР-РВ были для ВЭБ 1,0—2,4 lg, для ВГЧ-6 — 0,9—1,5 lg, для ЦМВ — 1,0—2,0 lg. Таким образом, частота выявления ГВ уменьшилась в 2—3 раза, а частота рецидивов и обострений НВЗ ВПД снизилась в 2,5 раза (2—3 раза

в год). Положительная вирусологическая динамика сопровождалась улучшением клинико-иммунологических показателей (Исаков В. А. [и др.], 2009; 2010).

*Синдром хронической усталости (СХУ)* впервые описан в 1984 г. у взрослых в США, штате Невада. В 1988 г. Центром по контролю за заболеваемости (CDC, Атланта, США) СХУ был выделен как самостоятельное заболевание и сформулированы диагностические критерии (большие и малые), которые уточнялись на рабочих совещаниях (Fukuda K. [et al.], 1994; Holms G. P. [et al.], 1988). Поводом для этого было внезапное увеличение числа больных с жалобами на тяжелую постоянную усталость, которая сопровождалась рядом соматических и психологических симптомов. Вспышки подобного заболевания регистрировали и раньше — в Лос-Анджелесе в 1934 г., в Исландии — в 1948 г., в Лондоне — в 1955 г., во Флориде — в 1956 г. В России учета заболеваемости СХУ нет, в США на 100 тысяч взрослых приходится 4—10 человек, пораженных этим синдромом.

Роль ВГЧ-6 в возникновении СХУ обсуждается различными авторами, однако доказательства, которые приводятся в подтверждение этой гипотезы, неоднозначны. Всем знакомо чувство накопленной усталости после напряженной рабочей недели или эмоциональное и физическое истощение к концу рабочего года. Однако СХУ отличается от нормальной, физиологической усталости. ВГЧ-6, как и другие ГВ, инфицирует большинство детей в раннем возрасте и персистирует в течение всей жизни (Исаков В. А. [и др.], 1990; Калугина М. Ю., 2009). Результаты опубликованных исследований неоднозначны и требуются дополнительные исследования для выяснения клинической роли ВГЧ-6.

Согласно схеме диагностики, принятой Международной группой по изучению СХУ (CDC, США, 1994), клинически необъяснимые случаи хронической усталости делятся на СХУ и идиопатическую хроническую усталость на основании больших, малых и объективных критериев (Калугина М. Ю., 2009; Новик А. А. [и др.], 2001; Fukuda K. [et al.], 1994).

*Большие диагностические критерии:*

1. Клинически установленная, необъяснимая, постоянная или перемежающаяся хроническая усталость нового типа (не встречавшаяся в течение жизни), не связанная с физическим или умственным напряжением, не проходящая при отдыхе и приводящая к существенному падению ранее достигнутых уровней профессиональной, образовательной, социальной или личной активности.

2. Исключение других причин или болезней, которые могут вызвать хроническую усталость.

*Малые симптоматические критерии* (заболевание начинается внезапно, как и при гриппе):

- 1) повышение температуры тела до 38 °С;
- 2) боли в горле, першение;
- 3) небольшое увеличение (до 0,3—0,5 см) и болезненность шейных, затылочных, и подмышечных лимфатических узлов;
- 4) необъяснимая генерализованная мышечная слабость;
- 5) болезненность отдельных групп мышц (миалгии);
- 6) мигрирующие боли в суставах (артралгии);
- 7) периодические головные боли;
- 8) быстрая физическая утомляемость с последующей продолжительной (более 24 ч) усталостью;
- 9) расстройства сна (гипо- или гиперсомния);
- 10) нейропсихологические расстройства (фотофобия, снижение памяти, повышенная раздражительность, спутанность сознания, снижение интеллекта, невозможность концентрации внимания, депрессия), существенно снижающиеся уровни профессиональной, образовательной или личной активности;
- 11) быстрое развитие (в течение нескольких часов или дней) всего симптомокомплекса.

*Объективные (физикальные) критерии:*

- 1) субфебрильная лихорадка;
- 2) неэкссудативный фарингит;
- 3) пальпируемые шейные или подмышечные лимфоузлы (менее 2 см в диаметре).

Диагноз СХУ устанавливается при наличии 1 и 2 больших критериев, а также малых симптоматических критериев: 6 (или больше) из 11 симптоматических критериев и 2 (или больше) из 3 физикальных критериев; или 8 (или больше) из 11 симптоматических критериев. Клиническими проявлениями СХУ можно считать следующие.

Во-первых, это постоянное ощущение *вялости и слабости*, которые не проходят после ночного сна и полноценного отдыха. Эти проявления, по сути, не связаны с интенсивностью физической или эмоциональной нагрузки.

Вторым важным проявлением СХУ являются *боли в мышцах и суставах*. Эти боли могут быть неинтенсивными, ноющими, то усиливающимися, то проходящими без видимой причины. Их наличие заставляет многих медиков относить СХУ к группе фибромиалгий — иммунных или наследственных заболеваний мышц и фасций. При этом температура тела, как правило, нормальная; мышцы не горячие и не напряженные. Наряду с мышечными часто появляются головные боли, а также неприятные ощущения в глазах. В конечном итоге, если не лечить это заболевание, оно может перейти в вялоте-



кущую или буйную форму шизофрении (Agut H. [et al.], 1998; Komaroff A. L. [et al.], 1998). Симптомы у детей и взрослых похожи. Также проявляется усталость, создающая трудности, возникающие при любом напряжении. На сегодняшний день нет ни одного зафиксированного случая заражения СХУ при бытовых или половых контактах, поэтому передача инфекции контактным или половым путем не доказана (Cuomo L [et al.], 1995). Механизмы латенции и патогенеза не выяснены.

Случаи *идиопатической хронической усталости* определяются как клинически установленная хроническая усталость, которая не соответствует критериям СХУ. Необходимо определить причины этого несоответствия.

*Хроническая усталость* определяется как субъективно регистрируемая персистирующая или усиливающаяся усталость, продолжающаяся 6 мес. и более. Продолжительной усталостью считается жалоба больного на усталость, которая длится более 1 мес. (Новик А. А. [и др.], 2001; Fukuda K. [et al.], 1994).

Если в анамнезе есть указания на длительную или хроническую усталость, то необходимо клиническое обследование пациента для выявления основного или сопутствующих заболеваний с последующим лечением. В клиническую оценку должны быть включены следующие этапы (Новик А. А. [и др.], 2001):

- тщательный анамнез заболевания, который раскрывает медицинские и психологические аспекты усталости;
- оценка состояния психики для выявления отклонений в настроении, характеристика интеллекта и памяти;
- подробное соматическое обследование;
- минимальный набор лабораторных скрининговых тестов.

СХУ характеризуется длительным субфебрилитетом, ночной потливостью, катаральными явлениями, мышечной слабостью и миалгиями, артралгиями, распространенной ЛАП (шейные, затылочные, подмышечные лимфоузлы), прогрессирующими неврологическими изменениями, среди которых ведущее место занимает нарастающая хроническая слабость, приводящая к потере трудоспособности. Возрастает частота обострений хронических бактериальных и вирусных заболеваний. Чаще развитие СХУ связывают с ВГЧ-6 или ВГЧ-7, однако требуется проведение дополнительных клинических и лабораторных исследований для уточнения этиологической значимости этих вирусов в возникновении СХУ (см. подробно в главе 3).

Большой вклад в исследования по психонейроиммунологии у больных СХУ и СПИДом внесли американские ученые Д. Гольдштейн и Дж. Соломон. Они выдвинули теорию возникновения СХУ как мультипричинного расстройства нейроиммунных механизмов

под действием инфекционных агентов у генетически предрасположенных людей. Авторы приводят доказательства дисрегуляции ЦНС, преимущественно ее височно-лимбической области. При воздействии целого ряда факторов, таких как тяжелый эмоциональный стресс, неблагоприятная экология, интоксикации, травмы, хирургические вмешательства, реактивация латентных вирусов, главным образом семейства герпесвирусов (ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8, ВЭБ, ЦМВ), заболевание может развиваться у 85 % больных.

Обобщая опыт наблюдения 500 больных, авторы считают, что СХУ имеет 4 стадии развития (Арцимович Н. Г., Корнев А. В., 2004):

1-я стадия наступает внезапно, часто на фоне стресса, имеет острое начало с выраженной прогрессирующей слабостью. В отличие от обычных ОРЗ, симптомы СХУ постепенно нарастают и заболевание переходит во вторую стадию.

2-я стадия характеризуется чередованием периодов обострений и ремиссий, появлением неврологических и соматических расстройств. При легком течении возможно спонтанное самовыздоровление.

3-я стадия характеризуется сокращением или отсутствием ремиссий, усиливаются нейроимунологические и аллергические нарушения, частично снижается трудоспособность, усиливаются соматические нарушения.

4-я стадия — полная потеря трудоспособности, выраженная психоневрологическая симптоматика, включая длительную депрессию.

*Инфекция, ассоциированная с ВГЧ-7.* Клинические проявления инфекции ВГЧ-7 изучаются. Имеются доказательства, что ВГЧ-7 совместно с ВГЧ-6 может вызывать СХУ, а также экзантематозные и лимфопролиферативные заболевания. В терапии инфекций, обусловленных ВГЧ-6 и ВГЧ-7, используют фоскарнет, считают возможным применение цидофовира, лобукавира (Рахманова А. Г. [и др.], 2001). Хорошие результаты получены при комплексной терапии с включением иммуномодуляторов — кемантана и бромантана: наряду с клиническим улучшением у 75–85 % пролеченных больных нормализовались показатели Т-клеточного иммунитета, восстановились показатели гуморального иммунитета и фагоцитарной активности макрофагов (Арцимович Н. Г. [и др.], 2004).

## 5.6. Инфекция, ассоциированная с ВГЧ-8

*Саркома Капоши (СК)* — злокачественное опухолевое заболевание ретикулогистиоцитарной системы с преимущественным поражением кожи, внутренних органов и лимфатических узлов. Впервые описана М. Капоши в 1872 г. В соответствии с Международной гис-

тологической классификацией опухолей 1974 г. СК относится к злокачественным опухолям кровеносных сосудов (Родионова А. Н. [и др.], 1989).

В нашей стране за период 1959—1989 гг., по данным ЦКВИ, было зарегистрировано 230 больных СК, а в последующие годы регистрировали по 20—25 новых больных. Морфологическая структура различных клинических форм СК идентична и достаточно характерна, имеет свои кардинальные признаки:

- а) беспорядочное новообразование сосудов;
- б) пролиферация веретенообразных клеток;
- в) наличие экстравазатов эритроцитов и отложений гемосидерина. Латентные вирусы (герпеса), активируясь в условиях иммунного дисбаланса, по-видимому, играют роль кофактора в процессе опухолевой трансформации мезенхимальных клеток элементов сосудистой стенки.

Клиническая картина СК очень вариабельна, что создает трудности для своевременной диагностики. Элементы СК появляются на коже и слизистых оболочках и представлены розовыми, красными, коричневыми пятнами, узелками или узловатыми опухолями (Молочков А. В. [и др.], 2002). Заболевание может начинаться с появления на коже бледных розовых пятен или бляшек, симметрично расположенных, с четкими границами очагов. Через некоторое время размеры элементов СК увеличиваются, они темнеют, превращаются в узелки, утолщенные бляшки или узлы. Такие очаги СК могут образоваться на любом участке кожи или слизистых оболочек (веки, головка полового члена), однако чаще они локализуются на коже нижних конечностей в области стоп и голеней. Элементы СК могут располагаться на тыльных поверхностях кистей, над суставами. При прогрессировании заболевания очаги СК локализуются в области участков с пониженной температурой тела (ушные раковины, губы, кончик носа, половой член). На высоте развития заболевания отмечается множественный и распространенный характер высыпаний (Молочков А. В. [и др.], 2002).

В настоящее время выделяют 4 основные *клинические формы СК*: классическая (идиопатическая), эпидемическая (связанная с ВИЧ-инфекцией), эндемическая (африканская) и иммуносупрессивная (ятрогенная). Эти формы отличаются друг от друга особенностями клинической картины, течением, прогнозом, характером иммунологических изменений в организме больного и эпидемиологическим значением (Родионова А. Н. [и др.], 1989).

*Классическая (идиопатическая) СК* — это спорадическое заболевание людей преимущественно старше 60 лет, чаще мужчин, с относительно доброкачественным течением. Заболевание длительно

проявляется на коже кистей и стоп, затем на голених, предплечьях и бедрах. На коже появляются пятна (в течение многих лет они медленно увеличиваются в размерах), бляшки или инфильтраты, располагающиеся симметрично. Реже образуются узелки, единичные или множественные. Границы могут быть четкими или размытыми, поверхность гладкая, бугристая или гиперкератотическая. Цвет очагов поражения меняется от бледно-розового до фиолетового или черного. Поражение может распространяться в глубь тканей с вовлечением в патологический процесс подкожной клетчатки, костей и сухожилий, в результате чего нога или рука приобретает вид твердой бугорчатой массы.

Осложнением СК может быть выраженный отек конечностей (чаще нижних) и их деформация. Беспокоят боли, зуд и жжение, ломота, повышенная утомляемость. Возможны другие кожные проявления. Нередко при СК регистрируют висцеральные поражения желудочно-кишечного тракта, печени, сердца, которые сопутствуют поражению кожи и слизистой полости рта. Возможно сочетание СК с другими злокачественными, чаще лимфопролиферативными, заболеваниями.

*Эпидемическая СК* является наиболее характерным проявлением СПИДа. У больных ВИЧ-инфекцией основными клиническими признаками СК, отличающими ее от классической формы, являются:

- 1) развитие заболевания у людей молодого возраста (30–35 лет);
- 2) множественность, асимметричность и большая распространенность кожных очагов поражения;
- 3) склонность заболевания к быстрой генерализации с поражением слизистых оболочек полости рта и верхних дыхательных путей, лимфатических узлов и внутренних органов;
- 4) частое изолированное поражение слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов;
- 5) высокая смертность больных в короткие сроки от начала первых проявлений болезни (80 % больных умирают в течение 2 лет).

Комплексное лечение проводится в специализированных стационарах.

*Диссеминированная саркома Капоши.* Как известно, ВГЧ-8 является причиной развития СК. Однако, как было рассмотрено ранее (см. главу 3), первичное инфицирование приводит преимущественно к формированию латентного течения инфекции, без развития клинических проявлений СК. Это согласуется с данными высокой частоты выявления серопозитивных лиц (до 30 % жителей бассейна Средиземного моря с классической формой и до 70 % жителей областей к югу от Сахары с эндемичной формой СК). Вместе с тем, частота СК резко повышается у лиц с иммунодефицитами (ВИЧ-инфек-

ция, эпидемическая СК) или при иммуносупрессии после пересадки органов (ятрогенная СК). Все это наводит на мысль, что развитие СК происходит при нарушении функционирования различных звеньев иммунитета.

Начиная с 1960 г., классическая СК у детей была описана всего лишь в 30 случаях, имела диссеминированную форму и заканчивалась летальным исходом (Byun M. [et al.], 2010). В настоящее время описано три случая СК у детей с врожденными иммунодефицитами:

- 1) аутосомно-рецессивный полный дефицит IFN- $\gamma$ R-1;
- 2) X-сцепленный рецессивный синдром Вискотта — Олдрича;
- 3) аутосомно-рецессивный дефицит STIM1 (*stromal interaction molecule 1* — молекула-1 для взаимодействия со стромальными клетками, преимущественно экспрессируется в эндоплазматическом ретикулуле (ЭПР), контролируя вход внеклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  при истощении его запасов внутри ЭПР) с выраженным Т-клеточным иммунодефицитом (Byun M. [et al.], 2010).

### **5.7. Мезенхимальная дисплазия, остеохондроз позвоночника и герпетическая инфекция. Новый взгляд на этиопатогенез клапанных пороков сердца**

Анализ частоты встречаемости различных пороков сердца за последние 20 лет у прооперированных и умерших лиц Северо-Западного региона РФ показал, что 56 % составляют больные с ревматизмом, 18 % — больные с соединительнотканной (мезенхимальной) дисплазией, 11 % — с инфекционным эндокардитом, 8 % — с кальцинозом двустворчатого аортального клапана, 7 % — с так называемым дегенеративно-дистрофическим кальцинозом аортального клапана. Наблюдается снижение доли комбинированного порока митрального клапана и увеличение числа больных с аортальным стенозом и митральной недостаточностью, т. е. растет количество больных с соединительнотканной дисплазией и дегенеративно-дистрофическим кальцинозом. Сифилитический аортит вызывает аортальную недостаточность в 38 раз реже, чем в начале XX в., а ревматизм — в 8 раз реже, чем еще четверть века назад. Кальциноз двустворчатого аортального клапана и дегенеративно-дистрофический кальциноз «помолодели» на 20 лет.

Первые упоминания о мезенхимальной дисплазии (соединительнотканной дисплазии, или миксоматозной дегенерации) появились в литературе в 1980—1990 гг. Она характеризуется как заболевание соединительной ткани со снижением отдельных типов коллагена

и изменением их соотношения, которое проявляется ремоделированием матрикса клапана с деградацией коллагена, фрагментацией эластина и аккумуляцией гликозаминогликанов, что приводит к увеличению створок с формированием недостаточности клапана. Первичность мезенхимальной дисплазии дискутируется. Она может наблюдаться в любом клапане, но чаще встречается в митральном клапане, вызывая пролапс створок. Заболеванием страдают от 3 до 10 % популяции, а среди чернокожих жителей США заболевание выявляется еще чаще, в 22 % случаев, причем число больных прогрессивно растет.

Проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) патоморфологического материала митральных клапанов 17 умерших больных. Во всех 17 случаях мезенхимальной дисплазии (МД) было выявлено окрашивание поликлональными кроличьими антителами к ВПГ-1 или ВПГ-2 цитоплазмы и ядер того или иного количества клеток фибробластического ряда. В фибробластах и/или эндотелиоцитах митрального клапана присутствовали антигены ВПГ, чаще обоих типов: ВПГ — в 100 % случаев, а ВПГ-2 — в 88 %. В основном, клетки, содержащие ВПГ, были резко увеличены в размерах, с крупными базофильными ядрами, либо с признаками апоптоза. Инфицирование вирусами не сопровождалось воспалительной инфильтрацией. На основании этих фактов можно предположить, что ВПГ изменяет функцию миофибробластов с увеличением синтеза протеолитических энзимов с последующим миксоматозом (Митрофанова Л. Б., 2007).

С помощью ПЦР в клапанах с миксоматозной дегенерацией ДНК ГВ (ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ) выявлялась в 36 % случаев, в крови — в 14 %, в то время как в клапанах, пораженных инфекционным эндокардитом, они обнаруживались в 5 раз реже, при дегенеративно-дистрофическом кальцинозе аортальных клапанов — в 6 раз реже, а при ревматизме — в 9 раз реже. В крови 10 здоровых лиц ДНК ГВ не определялась. РНК энтеровирусов с помощью ПЦР определялись в 16 % исследованных клапанов с МД, тогда как при ИГХИ антигены энтеровирусов обнаружены в 40 % случаев (Митрофанова Л. Б., 2007).

*Остеохондроз* — распространенная и тяжелая форма дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, в основе которого лежит дегенерация межпозвоночного диска (МПД) с последующим вовлечением тел смежных позвонков, связочного аппарата, межпозвоночных суставов, спинного мозга, его корешков и нередко кровоснабжения вертебробазиллярных структур у людей 34–48 лет (50 %). Заболевание считается полиэтиологичным, но монопатогенетическим.

*Грыжа МПД* — наиболее распространенное и самое тяжелое проявление заболевания, так как развивается корешковый синдром, который может сопровождаться парезами, параличами мышц конечностей, расстройством чувствительности и нарушением функции тазовых органов

*Герпетическое поражение МПД.* Авторы (Митрофанова Л. Б. [и др.], 2005) выполнили специальные ИГХИ патоморфологического материала. При этом использовались: поликлональные кроличьи антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 (фирма DACO); моноклональные мышинные антитела LMP ВЭБ (DACO); антитела к Ki-67 (пролиферация, DACO); антитела к Bcl-2 (апоптоз, DACO) (табл. 46).

Гистологическое и иммунохимическое исследование грыж МПД (16 больных) выявило одновременное наличие процессов дистрофии, некроза, апоптоза с пролиферацией основных клеток пульпозного ядра и фиброзного кольца, что сочеталось с инфицированностью этих клеток ВПГ-1 и ВПГ-2 (рис. 11 и рис. 12). Экспрессия LMP ВЭБ выявлена у 1 больного (6 %). Экспрессии антигенов ВПГ в неизмененных МПД не было (табл. 47, 47).

Таблица 46

**Характеристика исследуемого патоморфологического материала**

Название группы материалов	Количество	У мужчин	У женщин
Грыжи межпозвоночных дисков (данные МРТ)	25	13	6
Контроль	7	4	3
Итого	32	17	9

Таблица 47

**Результаты иммуногистохимического исследования материалов грыжи межпозвоночных дисков (Митрофанова Л. Б. [и др.], 2005)**

Группы материалов	Специфические антитела к антигенам (указана экспрессия от общего количества клеток, %)			
	ВПГ-1	ВПГ-2	LMP ВЭБ	Ki-67
Грыжи межпозвоночных дисков ( $n = 25$ )	25 (65 %)	25 (57 %)	1 (28 %)	25 (36 %)
Контроль ( $n = 7$ )	—	—	—	7 (13 %)

*Примечание:*  $n$  — число обследованных материалов.

Таким образом, отмечено частое сочетание грыж МПД с МД клапанов сердца, этиология которых не установлена. При этом в фибробластах и эндотелии пораженных клапанов выявлено наличие антигенов ВПГ-1 и ВПГ-2. Изменения при МД *распространяются на сосуды и суставы*. Частое сочетание грыж МПД с МД структур сердца, сходство патогенеза, присутствие в клетках клапанов сердца и дисков ВПГ могут свидетельствовать о единой природе этих заболе-



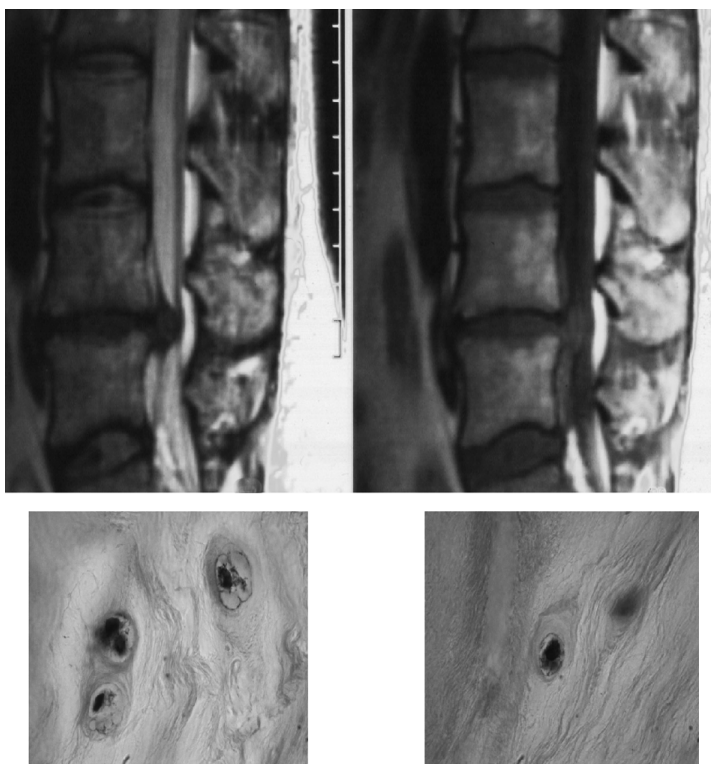


Рис. 11. Грыжа межпозвоночного диска. Гистологические данные

ваний. Герпетическая инфекция является триггером процесса, в результате которого происходят изменения функций хондроцитов и фибробластов МПД с интенсификацией синтеза протеогликанов и протеолитических энзимов, что приводит к увеличению объема пульпозного ядра и одновременно к разрывам и лизису коллагеновых волокон фиброзного кольца с последующим выходом диска за его пределы (Митрофанова Л. Б., Митрофанов Н. А., 2005).

Гистологические данные, полученные при исследовании грыжи межпозвоночного диска (рис. 11–12), позволили определить:

- отсутствие нормальной архитектоники межпозвоночного диска и зональности расположения хондроцитов;
- разрывы гиалиновой пластинки (фрагментация и отек пульпозного ядра с трещинами, щелями и секвестрами);
- фрагментацию, разволокнение и лизис коллагеновых волокон пульпозного ядра и фиброзного кольца;

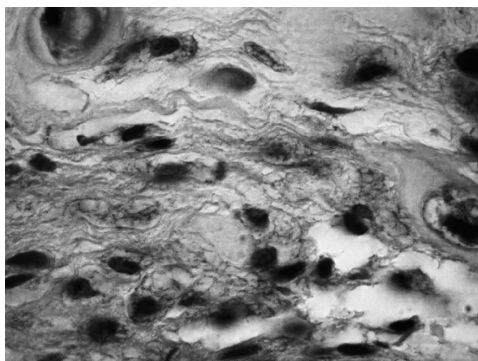


Рис. 12. Грыжа межпозвоночного диска. Экспрессия вируса простого герпеса (антитела HSV-1) в хондроцитах и фибробластах

— дистрофию и некроз большинства хондроцитов в сочетании с фигурами апоптоза, наличием пролиферации основных клеток диска (выявлены клетки с гипертрофированными и гиперхромными ядрами);

— очаги миксоматоза.

## 5.8. Урогенитальный герпес

### 5.8.1. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего генитального герпеса

Учитывая механизм заражения, выделяют врожденную и приобретенную ГИ. Последняя может быть первичной и вторичной (рецидивирующей). Генитальный герпес (ГГ) в 76 % случаев был обусловлен ВПГ-2 и в 24 % — ВПГ-1 (Исаков В. А. [и др.], 1997; 2000). Болезнь выявляется у лиц молодого и среднего возраста, активных в сексуальном плане. Нередко подчеркивают, что ГГ чаще регистрируется у лиц, относящихся к группам риска, т. е. у проституток, гомосексуалистов, а также лиц со множественными и случайными половыми партнерами. Распространению ГГ, как и других венерических заболеваний, способствует алкоголизм и наркомания.

В России ГГ по характеру клинического течения подразделяется на следующие клинические формы (Шперлинг Н. В. [и др.], 2010):

1) первичный клинический эпизод;

2) рецидивирующая форма:

— стихающая — с легким течением (частота рецидивов 1—2 раза в год, ремиссия не менее 6 мес.);

- аритмичная — с течением средней тяжести (частота рецидивов 3—5 раз в год, ремиссия 3 мес.);
- монотонная — с тяжелым течением (6 и более рецидивов, ремиссия от нескольких дней до 6 нед.);

### 3) бессимптомное вирусовыделение.

Для установления характера течения ГГ используются критерии, включающие тяжесть рецидивов, состояние иммунной системы (Шперлинг Н. В. [и др.], 2010):

- наличие в анамнезе периодически повторяющихся типичных пузырьковых или эрозивных высыпаний в области гениталий, сопровождающихся зудом, жжением, болезненностью;

- наличие на момент обращения субъективных ощущений в виде зуда, жжения, дискомфорта в области гениталий, рези при мочеиспускании при отсутствии видимых повреждений кожно-слизистых покровов гениталий;

- обнаружение ДНК или антигена ВПГ в эпителиальных клетках уретры, цервикального канала, влагалища при отсутствии пузырьковых поражений.

Рецидивирующие формы ГГ различной тяжести имеют отличия в иммунном и цитокиновом статусе (табл. 48 и 49).

Таблица 48

### Иммунный статус больных различными формами рецидивирующего ГГ (Шперлинг Н. В. [и др.], 2010)

Показатели	Исследуемые группы			Здоровые доноры (n = 15)
	I (n = 20)	II (n = 20)	III (n = 20)	
CD3, г/л	0,81 ± 0,07*	0,96 ± 0,09	1,10 ± 0,08	1,17 ± 0,11
CD4, г/л	0,59 ± 0,05	0,63 ± 0,07	0,69 ± 0,04	0,76 ± 0,08
CD8, г/л	0,61 ± 0,08	0,55 ± 0,05	0,46 ± 0,05	0,47 ± 0,04
CD4/CD8	0,94 ± 0,11**	1,13 ± 0,08*	1,48 ± 0,11	1,62 ± 0,12
CD16, г/л	0,13 ± 0,04*	0,17 ± 0,03*	0,39 ± 0,03	0,28 ± 0,03
IgG, мг/мл	17,30 ± 1,18*	16,20 ± 1,06*	12,94 ± 1,21	12,12 ± 1,07
IgM, мг/мл	1,47 ± 0,35	1,54 ± 0,29	1,68 ± 0,24	1,43 ± 0,16

\* Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений в группе здоровых доноров.

\*\* Достоверность различий ( $p < 0,01$ ) относительно соответствующих значений в группе здоровых доноров.

Примечание. Группы больных, имеющие формы рецидивирующего ГГ: I — аритмичная, II — монотонная, III — стихающая.

Для аритмичного течения ГГ характерно снижение на 44 % ( $p < 0,05$ ) содержания в крови лимфоцитов CD3, в 2,2 раза — лимфоцитов CD16, на 96 % ( $p < 0,01$ ) — индекса CD4/CD8, повышение на 42,3 % концентрации IgG относительно показателей у здоровых доноров (см. табл. 48). При монотонном течении ГГ содержание

CD16 клеток снижалось на 64,7 % ( $p < 0,05$ ), индекс CD4/CD8 достоверно уменьшался на 31,7 %, а уровень IgG повышался на 33,6 %. При стихающем варианте иммунограмма не отличалась от показателей здоровых лиц.

Таблица 49

**Содержание цитокинов в крови больных различными формами рецидивирующего ГГ (Шперлинг Н. В. [и др.], 2010)**

Показатели	Исследуемые группы			Здоровые доноры ( $n = 15$ )
	I ( $n = 20$ )	II ( $n = 20$ )	III ( $n = 20$ )	
ИФН $\alpha$ , пг/мл	$2,7 \pm 0,4^{***}$	$3,7 \pm 0,6^{***}$	$12,9 \pm 1,2^*$	$15,3 \pm 1,1$
ИФН $\beta$ , пг/мл	$1,0 \pm 0,2^*$	$3,3 \pm 0,6$	$8,33 \pm 1,4^{***}$	$3,0 \pm 0,6$
ИФН $\gamma$ , пг/мл	$1,9 \pm 0,3^{***}$	$23,1 \pm 2,8^{**}$	$38,5 \pm 3,7^{***}$	$17,5 \pm 1,4$
ИЛ-2, пг/мл	$3,1 \pm 0,5^{***}$	$4,1 \pm 0,6^{***}$	$22,2 \pm 2,5^{***}$	$11,9 \pm 1,3$
ИЛ-10, пг/мл	$45,6 \pm 4,9^{***}$	$28,8 \pm 3,2^{***}$	$4,6 \pm 0,6^{**}$	$7,2 \pm 1,1$
ФНО $\alpha$ , пг/мл	$4,10 \pm 0,6^{***}$	$10,2 \pm 1,3^{**}$	$34,7 \pm 3,9^{***}$	$16,1 \pm 1,8$

\* Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений в группе здоровых доноров.

\*\* Достоверность различий ( $p < 0,01$ ) относительно соответствующих значений в группе здоровых доноров.

\*\*\* Достоверность различий ( $p < 0,001$ ) относительно соответствующих значений в группе здоровых доноров.

*Примечание.* Группы больных, имеющие формы рецидивирующего ГГ: I — аритмичная, II — монотонная, III — стихающая.

Как известно, цитокины регулируют неспецифический противовирусный ответ и межклеточные взаимодействия иммунокомпетентных клеток (Ершов Ф. И. [и др.], 2005). Для аритмичного течения ГГ, по сравнению с соответствующими значениями у здоровых лиц, было характерно снижение содержания в сыворотке крови ИФН $\alpha/\beta$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-2 и ФНО $\alpha$  в 3—9,2 раза, повышение в 6,5 раза уровня ИЛ-10. Изменения при монотонном течении ГГ были менее выражены, отмечались снижение относительно нормы ИФН $\alpha$ , ИЛ-2 и ФНО $\alpha$  в 1,6—4,1 раза и повышение концентрации ИФН $\gamma$  и ИЛ-10 на 32 % ( $p < 0,05$ ) и в 4 раза соответственно (см. табл. 49). При стихающем типе течения ГГ регистрировалась менее выраженная дисцитокинемия. Это свидетельствует о сохранении резерва противовирусной защиты. В крови больных отмечались высокое содержание ИФН $\alpha/\beta$ , ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , низкий уровень ИЛ-10. Такие изменения указывают на активацию цитокинового звена противовирусного иммунитета при стихающем течении ГГ и на истощение — при аритмичном течении (Шперлинг Н. В. [и др.], 2010).

Первичный ГГ отличается от обострения болезни более тяжелым и продолжительным течением. После примерно 7 дней инкубационного периода пациенты отмечают общую интоксикацию с температу-

рой, слабостью, ознобом, раздражительностью. На этом фоне появляются характерные пузырьковые элементы сыпи с серозным содержанием. Генитальный герпес у женщин нередко проявляется покраснением кожи и слизистых оболочек половых органов, отечностью тканей, эрозиями различной величины, ощущением тяжести и давления в области промежности и кровянистыми выделениями при половых контактах. При этом поражаются наружные половые органы (половые губы, клитор), слизистая влагалища и шейки матки, которая является основным местом нахождения вируса герпеса у женщин (табл. 50). Воспалительный процесс может распространяться на мочевого пузырь и уретру. Интенсивность местных симптомов нарастает в первые 7—10 дней. Так, везикулярные элементы сохраняются до 6—8 дней, вирусы выделяются около 12 дней, а полная эпителизация (заживление) наступает через 18—20 дней. Субъективные ощущения (зуд, жжение, болезненность), сопровождающие герпетические поражения, являются следствием инфекционного воспаления нервов. Важно отметить, что определенные отделы нервной системы, в частности паравертебральные ганглии, являются резервуаром латентного ВПГ. В межрецидивный (спокойный) период при ГГ вирус находится в чувствительных ганглиях поясничного или крестцового отделов симпатической нервной системы. При неблагоприятных условиях происходит активация вируса. У мужчин поражается уретра, мочевого пузырь, простата, семенники. При орогенитальных контактах инфицируются миндалины, слизистые полости рта, при аногенитальных — область ануса, прямая кишка.

Таблица 50

**Локализация герпетических высыпаний у леченых больных**

Пол	Локализация процесса	Показатели	
		Абс. число (n = 192)	%
Мужчины: n = 62	Головка полового члена	34	54,8
	Крайняя плоть	20	32,2
	Тело полового члена	6	9,7
	Кожные покровы лобковой области	2	3,3
Женщины: n = 130	Малые половые губы	56	43
	Большие половые губы	36	27,7
	Промежность	28	21,5
	Область клитора	6	4,6
	Область преддверия влагалища	4	3,2

При ГГ рецидивы заболевания возникают в 50—75 % случаев, что значительно выше показателей обострения при экстрагенитальной локализации инфекции. Специальные исследования показали,

что при первичном герпесе, вызванном ВПГ-2, рецидивы наступали в 94—95 % случаев, в среднем через 50 дней. При инфицировании половых органов ВПГ-1 типа они возникали в 50 % случаев с интервалом в 1 год, а в отдельных случаях — через 400—500 дней. Частота этиологической расшифровки урогенитальных заболеваний увеличивается при хронических формах в периоде обострения заболеваний. При анализе эякулята на хламидийную, микоплазменную, уреаплазменную и ГИ у больных хроническим простатитом увеличение частоты выявления антигенов этих инфекций отмечено уже при обнаружении более 20 лейкоцитов в поле зрения, причем отмечается наиболее высокий уровень антигенов ВПГ (до 86,2 %) по сравнению с другими возбудителями (Веселков А. В. [и др.], 2002).

Ю. А. Бажин (2002) отмечает моноинфекцию ВПГ в эякуляте в 68,4 % случаев, ЦМВЧ — в 71,9 %, микст-инфекции ГГ — в 26,3 % случаев.

Генитальный герпес может протекать с осложнениями (Марченко Л. А., 2006): поперечный миелит, асептический менингит, крестцовая радикулопатия, неонатальный герпес, хронический простатит, цистит, уретрит. Пациенты с рецидивирующим ГГ испытывают чувство изоляции, страх инфицировать партнера, негативное отношение к себе, депрессию, страх быть оставленным или исключенным из сексуальной жизни.

Помимо клинически манифестных форм ГИ, известны ее *бессимптомные и скрытые* формы. Считают, что инфицированность вирусами герпеса может служить причиной неразвивающейся беременности в 20 % случаев, вторичного бесплодия — в 60 %, невынашивания беременности — в 20 %, внутриутробного инфицирования — в 20 % случаев. Герпетическая инфекция может способствовать наступлению преждевременных родов в 80 % случаев, незрелости ребенка — в 60 %, неонатальной летальности — в 20 %, синдрома дыхательных расстройств — в 12 %, развитию атипичной пневмонии на первом году жизни — в 30 % случаев.

Показано, что ВПГ может инфицировать половые клетки, нарушать сперматогенез, что, в конечном счете, проявляется нарушением генетического аппарата (Брагина Е. Е., 2000). Не исключено также встраивание вирусной нуклеиновой кислоты в генетический аппарат гамет. Все это подчеркивает актуальность выявления субклинических форм ГГ. Такие пациенты, не имея клинических проявлений болезни, являются источником инфицирования половых партнеров. Число больных с субклиническими формами ГГ продолжает увеличиваться. Так, нами проведено определение частоты встречаемости субклинических форм ГГ у 100 мужчин, обратившихся по поводу обследования на ИППП. Обследованы мазки из уретры

и эякулят в ПЦР. Субклинические формы ГГ выявлены в 1999 г. у 12 % обследованных, в 2000 г. — у 18 %, в 2001 г. — у 27 % пациентов (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., 2002).

Обследование женщин на ГГ проводится при наличии высыпаний, изъязвлений в области наружных половых органов, при хронических вульвовагинитах, эндоцервицитах, рецидивирующих эрозиях шейки матки, хронических сальпингоофоритах и эндометритах, не поддающихся стандартной антибактериальной терапии, кондиломах, при наличии в анамнезе выкидышей и мертворождений. Так, в 83,6 % случаев при стойких, не поддающихся терапии кольпитах, лейкоплакиях шейки матки выделяют ВПГ как один из ведущих этиологических факторов заболевания. При этом ГГ протекает атипично. На основании особенностей клинического течения, наличия герпетического антигена в эпителиальных клетках вульвы, влагалища и периферической крови можно говорить об имеющейся длительно текущей хронической ГИ. Наблюдали восходящий герпетический эндометрит у больной с генерализацией инфекции, приведший к летальному исходу.

При обследовании больных с часто рецидивирующим ГГ (частота рецидивов 6 и более в году) нередко констатировали инфицирование одновременно несколькими ГВ. Так, наблюдалась больная П., 24 лет, страдающая рецидивирующим ГГ (частота рецидивов 1 раз в месяц) с локализацией герпетической сыпи в области малых половых губ, промежности. Материал, забранный из урогенитального тракта пациентки (влагалище, цервикальный канал, уретра), обследовали вирусологически (выделение вирусов в чувствительных клеточных культурах) методом дот-гибридизации. Вирусологически были выделены ВПГ-2 и ВГЧ-6, методом дот-гибридизации констатировали присутствие ВПГ-2, ВГЧ-6 и ВЭБ, а структура ВГЧ-6 была изучена с помощью электронной микроскопии. Возможно, что ВГЧ-6 активирует другие ГВ с развитием очередного клинического рецидива ГГ у больной (Исаков В. А. [и др.], 1995).

### ***5.8.2. Инанпаратные (бессимптомные) формы генитального герпеса***

*Бессимптомное течение генитального герпеса.* Среди различных форм генитальной ГИ выделяется так называемый асимптомный (бессимптомный) герпес. Считают, в 60–70 % случаев ГИ проявляется клинически (Scott T. F. 1986; Corey L. [et al.], 1988; Sweet R. L., Gibbs R. S, 1990). Асимптомный герпес — это часто нераспознанная симптомная инфекция (Mertz G. J. [et al.], 1985; Langenberg A.



[et al.], 1989). В исследовании А. Wald из серопозитивных по ВПГ пациентов при последующем наблюдении 75 % также имели клинические и культуральные признаки реактивации ГГ. Бессимптомно протекает до 60 % всех случаев РГГ, при таком течении реактивация ВПГ происходит без развития симптомов заболевания (Хаха-лин Л. Н., 1998).

L. Frenkel [et al.] (1993) показано, что у 16 % серопозитивных беременных женщин имела место клиническая реактивация заболевания во время беременности. Среди всех женщин с так называемой атипичной формой ГГ 58,3 % просто не придавали значения имеющимся симптомам заболевания, т. е. это были больные с нераспознанной ГИ (Марченко Л. А., 1997).

Выделяют следующие *клинические формы* атипичного течения заболевания: нераспознанная (ретроспективно установлено наличие симптомов заболевания) и бессимптомная (Губанова Е. И., 2000). Отсутствие единой классификации, а также современные возможности доклинического выявления ВПГ-инфекции породили терминологический хаос, обозначающий доклинические формы ГГ. Среди этих терминов такие, как «длительно текущая хроническая генитальная инфекция», форма с выявлением «активного антигена», «атипичная моносимптомная форма ГГ». К настоящему времени не установлены критерии постановки диагноза ГГ при нетипичных проявлениях инфекции (Кохреидзе Н. А., 2001). Т. Б. Семеновой констатировано, что «атипичная форма ГГ ставится гинекологами для обозначения хронического воспалительного процесса внутренних гениталий при выделении ВПГ в отделяемом из урогенитального тракта».

*Бессимптомное выделение ВПГ с эктоцервикса.* При бессимптомном выделении ВПГ из генитального тракта возникает вопрос о врачебной тактике в отношении таких пациенток и обоснованности диагноза РГГ (Кохреидзе Н. А., 2001). Прежде чем ответить на этот вопрос, следует напомнить, что герпетическая болезнь начинается с этапа заражения клетки. Заражаются только клетки, восприимчивые к вирусу, находящиеся у входных ворот инфекции. Последствия размножения вируса в клетке могут варьировать от гибели клетки до незначительных, но потенциально очень важных, изменений ее функции и антигенной специфичности. Заражение восприимчивых клеток не означает, что неизбежно будет происходить размножение вируса и накопление его потомства. Принципиальным является выделение следующих видов *локальной вирусной инфекции*: продуктивной, ограниченной и abortивной. Продуктивная инфекция происходит в восприимчивых клетках и характеризуется продукцией инфекционного потомства.

Абортивная инфекция возникает при наличии двух обстоятельств:

1) восприимчивость к заражению, когда клетки могут оказаться непермиссивными, и в них способны экспрессироваться лишь некоторые вирусные геномы;

2) заражение пермиссивных и непермиссивных клеток дефектными вирусами, у которых отсутствует полный набор вирусных генов.

Кроме того, на разных этапах репродукции вируса в клетке могут происходить нарушения, препятствующие формированию продуктивной инфекции. Например, на этапе прилипания — специфического связывания вирионного белка (антирецептора) с рецептором клеточной поверхности клетки хозяина вследствие мутации генов, кодирующих антирецепторы, — вирус теряет способность взаимодействовать с рецепторами клетки. Антирецепторы являются гликопротеинами и распределены по всей поверхности вируса. Кроме этого, ВПГ имеет антирецепторные молекулы нескольких видов.

Основное место локализации первичной инфекции ВПГ у женщин — шейка матки. ВПГ был изолирован из шейки матки во время первичного заражения у 88—90 % женщин с первичной инфекцией ВПГ-2, которые имели везикулезную сыпь на наружных гениталиях, у 65 % — с повторным эпизодом инфекции ВПГ-2, и у 80 % женщин с ВПГ-1. При рецидивирующем ГГ вирус выделен только у 12 % пациенток. Большинство (89 %) женщин, выделяющих вирус при первичном эпизоде заболевания, имели изменения на шейке матки. У женщин с бессимптомным выделением ДНК ВПГ, определяемым методом ПЦР, при использовании электронной микроскопии ультратонких срезов эпителия шейки обнаружены признаки морфологических изменений структурной организации сборки вирусов, что является доказательством их неполноценности (дефектные вирусные частицы). Именно этим объяснен факт отсутствия клинических симптомов ГИ у этих пациенток и сделан вывод о том, что обнаружение ДНК ВПГ в материале из генитального тракта при отсутствии симптомов заболевания не может служить поводом для назначения противовирусной терапии (Зудин А. Б., 2000).

При использовании метода определения антител к неструктурным белкам (АНБ) ВПГ показано, что минимальная клиническая симптоматика в виде зуда и раздражения в области наружных половых органов в сочетании с выделением ДНК ВПГ в 90,9 % случаев указывала на наличие репликативной фазы ГИ (Кохреидзе Н. А., 2001). При отсутствии минимальных клинических симптомов частота обнаружения АНБ ВПГ снижалась почти втрое. АНБ ВПГ с большей частотой выявлялись в разгар клинических проявлений РГГ и значительно реже — при угасании клинических признаков заболева-

ния. Отмечено снижение титра этих антител по мере стихания клинически выраженного рецидива. Данное обстоятельство подчеркивает важность правильной оценки врачом именно клинических симптомов в диагностике рецидивирующей ГИ.

Разные авторы определяют возможную биологическую роль бессимптомного выделения ВПГ у беременных женщин. К началу родов у женщин, имеющих РГГ длительное время, бессимптомное выделение ВПГ не ассоциируется с плохим прогнозом для новорожденного (Ярославский В. К. [и др.], 1997; Brown Z. A., 1996). Обследование 198 беременных с РГГ в последние недели беременности показало, что даже серийный дородовой культуральный скрининг на ВПГ-инфекцию не предопределяет риск интранатального инфицирования плода (Garland S. M. [et al.], 1999).

Таким образом, применение метода обнаружения АНБ ВПГ позволило подтвердить репликативную фазу ГИ у 100 % больных, имеющих клинически выраженный рецидив, и в 100 % случаев отвергнуть наличие репликативной инфекции у больных без клинических проявлений ГИ и не выделяющих антиген ВПГ (табл. 51).

Таблица 51

**Частота обнаружения антител\* к неструктурным белкам ВПГ-1, ВПГ-2 у гинекологических больных (Кохреидзе Н. А., 2001)**

Клинико-лабораторная характеристика герпеса	Частота обнаружения АНБ у обследованных больных
Клиника рецидива герпеса Клиники герпеса нет (-), ВПГ не выделяют (-) Стадия ремиссии	АНБ ВПГ-2 у 26 из 28 больных (92,9 %) АНБ ВПГ-1 у 1 из 10 больных (10 %)
ДНК ВПГ в материале (+), клиника: зуд, раздражение (+) ДНК ВПГ в материале (+), клиника: зуд, раздражение (-)	АНБ ВПГ-1, ВПГ-2 у 9 из 18 больных (50 %) АНБ ВПГ у 10 из 11 больных (90,9 %)
Эрозия шейки матки: клиники нет (-), ДНК ВПГ в материале (+); клиники нет (-), ДНК ВПГ в материале (-)	АНБ ВПГ у 5 из 14 больных (35,7 %) АНБ ВПГ у 6 из 10 больных (60 %); АНБ ВПГ ни у одной из 6 больных

\* Метод твердофазного ИФА (Звонарев А. Ю. [и др.], 1994).

Выявлено, что половина женщин, больных РГГ и находящихся в клинической ремиссии, имеет серологические признаки репликативной инфекции. Также установлено, что с 50 %-ной вероятностью женщины, выделяющие антиген ВПГ в материале из генитального тракта, могут находиться в репликативной фазе ГИ. Наличие эрозии шейки матки в сочетании с выделением антигена ВПГ с такой же частотой сочетается с репликативной фазой ГИ, как и в случае

отсутствия эрозии с бессимптомным выделением ВПГ. Симптом зуда и раздражения в области наружных половых органов в сочетании с выделением антигена ВПГ в 90 % указывает на наличие репликативной ГИ в сравнении с больными без этого симптома, но выделяющих ВПГ, у которых репликативная фаза ГИ выявлена в 35 % случаев (Кохреидзе Н. А., 2001).

*Участие ВПГ в формировании патологии шейки матки.* Герпетические поражения шейки матки могут носить типичный и нетипичный характер. Обычно это множественные хорошо заметные довольно мелкие с четкими границами округлые эрозии. Высыпные элементы быстро минуют везикулярную стадию.

Проблема причастности ВПГ к развитию нетипичных герпетических изменений слизистой шейки матки остается до настоящего времени дискуссионной. Так, Г. Т. Сухих (1997) отмечает, что «неспецифические герпетические» поражения внутренних половых органов проявляются эндоцервицитом, эрозией шейки матки, вагинитом. Ряд авторов цервициты без наружных язв также относят к атипичным проявлениям ГГ (Barton M. [et al.], 1981; Standberry L., [et al.], 1999). В то же время В. И. Краснопольский [и др.] (1999), признавая большую вариабельность клинических проявлений герпетического цервицита «от легкой гиперемии с небольшим количеством эрозий до тяжелого некротического поражения», считает не переменным атрибутом герпетического поражения шейки матки наличие высыпаний. Считают, что *ВПГ играет роль кофактора в канцерогенезе шейки матки*. Работы в этом направлении ведутся давно, и получено множество подтверждающих фактов.

Исследования, проведенные в лаборатории иммунологии НИИ АГ им. Д. О. Отта, показали, что выделение ДНК ВПГ с поверхности эрозии шейки матки в 60 % случаев сочетается с обнаружением АНБ, т. е. сопровождается репликативной фазой ГИ (Кохреидзе Н. А., 2001; Сельков С. А. [и др.], 1997).

В присутствии ВПГ увеличивается вероятность развития диспластических процессов в многослойном плоском эпителии шейки матки с формированием внутриэпителиальной цервикальной неоплазии. Обнаружение IgA к ВПГ у женщин увеличивало вероятность цервикальной неоплазии в 14 раз, а обнаружение антител этого класса у полового партнера увеличивало риск развития цервикальной неоплазии в 16 раз (Gupta M. M. [et al.], 1992). Но ни в одном исследовании не установлено, что псевдоэрозии шейки матки являются одним из проявлений ГИ. J. K. McDougall [et al.] (1981), обнаружили типоспецифическую ВПГ-2 мРНК в 42 % цервикальных дисплазий, в 30 % инвазивных карцином шейки матки и в 13 % нормальных шеечных соскобов, причем мРНК определялась исключи-

тельно в зоне трансформации. Безусловно, на течение процессов метаплазии, регенерации эпителия экзоцервикса при наличии зоны трансформации оказывает влияние приобретенная ГИ. Возможны три патогенетических варианта реализации этого влияния.

*Во-первых*, процесс интеграции вирусного генома в хромосомы может сопровождаться трансформацией клетки вплоть до неопластической.

*Во-вторых*, вследствие молекулярной мимикрии (сходство антигена вируса с антигенами тканей хозяина) возможно развитие вирусиндуцированного аутоиммунного процесса. Если при продуктивной инфекции locus воспаления существует длительно, то нарушается или ограничивается способность клеток к регенерации или при восстановлении откладывается материал, повреждающий функцию ткани, т. е. процесс приобретает иммунопатологический характер. Результатом иммунопатологического ответа может быть развитие цервикита (Ройзман Б., 1989; Сухих Г. Т., 1997).

*В-третьих*, активированные макрофаги, инфицированные ВПГ, часто проявляют резко выраженный цитопатогенный эффект на эпителий экзоцервикса. Особенно существенно влияние ГИ на состояние эпителия шейки матки у женщин, длительно принимающих оральные гормональные контрацептивы. Известно, что длительный прием комбинированных стероидов в той или иной мере усиливает процессы плоскоклеточной метаплазии, а также может вызывать эффект эндоцервикальной гиперплазии, причем этот эффект в случае его развития наблюдается как в эпителии цервикального канала, так и в участках псевдоэрозии на фоне эктропиона, в полипах слизистой цервикального канала. В связи с этим прием оральных комбинированных контрацептивов может являться кофактором в развитии рака шейки матки, особенно в сочетании с ВПГ-2-инфекцией и папилломавирусной инфекцией (Серов В. Н., Пауков С. В., 1998).

В результате проведенного исследования выявлено, что пациентки, выделяющие ВПГ (29,8 %), и больные РГГ (36,8 %) достоверно чаще имели очаги хронической экстрагенитальной инфекции в виде хронического тонзиллита, пиелонефрита, холецистита, чем женщины, не выделяющие ВПГ (Кохреидзе Н. А., 2001). Частота выявления очагов хронической инфекции также увеличивалась при нарастании тяжести течения заболевания у больных РГГ с 26,1 % при легком течении до 40 % у лиц со среднетяжелым и тяжелым течением. Обнаружено двукратное возрастание частоты выявления патологии щитовидной железы у женщин, выделяющих ВПГ, и больных РГГ. Половые партнеры женщин, страдающих ГГ, в 4 раза чаще, чем группы ВПГ(+), и в 10 раз чаще, чем группы ВПГ(-), имели рецидивирующий ГГ. У части женщин с характерными высыпаниями на

блюдаются и неспецифические проявления заболевания, включая вульводинию, цервицит, дизурию, гематурию, боль в малом тазу, причем в клинической картине могут преобладать именно неспецифические жалобы (Кохреидзе Н. А., 2001). Л. А. Марченко (1997; 2008) разработаны *критерии диагностики атипичного ГГ*, среди которых ведущими являются: стойкие, без запаха выделения из половых путей (85,6 %), упорная вульводиния (74,4 %), рецидивирующие воспалительные заболевания шейки матки (27,8 %), часто обостряющийся тазовый ганглионеврит (29,1 %), кондиломы вульвы (17 %).

### ***5.8.3. Клинико-иммунологические особенности атипично протекающей герпетической инфекции при невынашивании в первом триместре беременности***

Под наблюдением находились 220 женщин, из них 174 беременные женщины со сроками беременности от 5 до 16 нед. в возрасте от 16 до 36 лет и 46 женщин с состоявшимся самопроизвольным абортом (Ярославский В. К., Исаков В. А., Семенов А. Е., 1997; 1998; 1999). Диагностику ГИ проводили клинически, с помощью иммунологических (серологический, метод флуоресцирующих антител) и молекулярно-биологических (дот-гибридизация и ПЦР) методов. Обследовали женщин также на другие урогенитальные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, трихомоноз, гарднереллез, кандидоз, гонорею, ЦМВ-инфекцию. Выделено 4 группы пациенток: I группа — 82 женщины с угрожающим прерыванием беременности, II группа — 58 беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и неосложненным течением настоящей беременности. В III группу вошло 46 женщин с состоявшимся в первом триместре самопроизвольным абортом. В IV группу (контрольную) включили 34 женщины с физиологическим течением беременности (табл. 52).

Иммунологическое обследование включало исследование сывороточных иммуноглобулинов, ЦИК, белков острой фазы трансферрина и церулоплазмينا (ЦП), так как они являются важными компонентами неспецифической резистентности организма, обладают антиоксидантными, антибактериальными и вирусингибирующими свойствами. Следует отметить, что антиоксидантная активность (АОА) плазмы связана с церулоплазмином (ему отводится центральное место), трансферрином (ТФ), лактоферрином (ЛФ), белками плазмы (Меркулова Н. М., 1994; Туркин В. В., 1994; Ilzecka J., 1996). Основной признак белков острой фазы воспаления — быстрое и значительное изменение их концентрации в результате нарушения гомеостаза независимо от природы и места приложения вызвавшего его стимула. Механизм острофазной реакции заключается в следую-

шем: под воздействием повреждающего фактора выделяются биологически активные вещества, способствующие увеличению синтеза ИЛ-1 и др. Стимулируются защитные реакции организма и увеличивается синтез печенью «белков острой фазы» воспаления, в частности ЦП. Поэтому при выраженной воспалительной реакции наблюдается более высокая концентрация медьсвязывающего белка в крови. ЦП способствует усилению продукции антител, улучшает выработку ИЛ-1 активированными макрофагами, повышает пролиферацию цитотоксических Т-клеток, цитотоксических лимфоцитов и К-клеток.

Таблица 52

**Результаты иммунологического обследования женщин с явлениями невынашивания в первом триместре беременности в зависимости от инфицирования вирусом герпеса**

Группы пациенток		Показатели иммунитета					
		Трансферрин, г/л	Церулоплазмин, г/л	Коэфф. ТФ/ЦП	IgM, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л
I	Инфицированные (n = 59)	2,51 ± 0,18	0,91 ± 0,13	2,75	1,90 ± 0,15	19,1 ± 1,41	3,02 ± 0,49
	Неинфицированные (n = 23)	2,45 ± 0,28	0,88 ± 0,05	2,78	1,87 ± 0,1	18,5 ± 1,35	2,64 ± 0,17*
II	Инфицированные (n = 30)	2,30 ± 0,16	0,41 ± 0,22	5,6	1,08 ± 0,18*	11,5 ± 1,0	1,81 ± 0,22
	Неинфицированные (n = 28)	2,45 ± 0,15	0,50 ± 0,12	4,9	1,43 ± 0,09	12,6 ± 1,0	2,03 ± 0,25
III	Инфицированные (n = 34)	2,08 ± 0,14	1,24 ± 0,11**	1,67	1,70 ± 0,18*	24,5 ± 1,0**	2,18 ± 0,3
	Неинфицированные (n = 12)	2,22 ± 0,19	0,43 ± 0,08	5,16	1,11 ± 0,15	12,2 ± 0,17	1,89 ± 0,22
IV	Инфицированные (n = 17)	2,44 ± 0,21	0,55 ± 0,11	4,43	1,11 ± 0,12	12,4 ± 0,42	1,67 ± 0,22
	Неинфицированные (n = 17)	2,34 ± 0,048	0,39 ± 0,015	6,0	1,03 ± 0,08	11,9 ± 0,31	1,71 ± 0,09

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,001$ .

*Примечание.* Различия достоверны по сравнению с показателями неинфицированных женщин той же группы.

С другой стороны, синтез металлопротеидов контролируется цитокинами, которые продуцируются иммунокомпетентными клетками. По всей видимости, отражая базовые, неспецифические реакции организма, динамика металлосвязывающих белков может опосредо-



ванно свидетельствовать о функциональном состоянии иммуноцитов. Недостаток железа и железосвязывающих белков (ТФ, ЛФ) затрудняет иммунный ответ и функции лимфоцитов. Интенсивная генерация АФК при воспалении может приводить к истощению антиоксидантной защиты (АОЗ), несмотря на синергизм действия ее отдельных компонентов. Поэтому при глубоком оксидативном стрессе включается ферментативная АОЗ, активность которой в норме довольно низкая (Дубинина Е. Е. [и др.], 1989; 1998). Основным ферментом специфической АОЗ является супероксиддисмутаза (СОД).

Для оценки состояния оксидантного потенциала сыворотки крови, дисбаланса в системе «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» (ПОЛ — АОЗ), а также неспецифической резистентности организма у больных гриппом, герпесом нами был предложен интегративный коэффициент К как отношение показателей ТФ к ЦП ( $K = \text{ТФ}/\text{ЦП}$ ), отражающий неферментную АОА сыворотки крови (Исаков В. А., Водейко Л. П., Туркин В. В., 1998). У здоровых доноров  $K = 6,0$ , при рецидиве ГИ  $K = 1,84$ , в стадии ремиссии  $K = 2,84$ . Незначительное повышение К у больных тяжелой формой заболевания в динамике инфекционного процесса свидетельствует о серьезном оксидативном стрессе, снижении резервных возможностей больных по защите от инфекций.

Были определены субпопуляции лимфоцитов:  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD8}^+$ ,  $\text{CD16}^+$ ,  $\text{CD22}^+$ , антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов, уровень ИЛ-1 и ИЛ-2. Результаты статистически обработаны.

В результате обследования 220 женщин ГИ (ВПГ-1 и ВПГ-2) выявлена в 140 случаях, из них 77 женщин были инфицированы ВПГ-2, а 63 — ВПГ-1. При этом отмечалась более высокая инфицированность среди женщин, у которых беременность протекала с явлениями невынашивания (I группа): ГИ выявлена у 59 женщин (71 %), из которых в 33 случаях (40 %) выделен ВПГ-2, в 25 (32 %) — ВПГ-1. Лишь у 8 беременных (13 %) зарегистрированы минимальные клинические проявления инфекции (маломанифестные формы), а в остальных случаях ГИ протекала бессимптомно.

Еще более высокие показатели инфицирования вирусами герпеса, особенно ВПГ-2, получены в группе женщин, у которых беременность в первом триместре закончилась самопроизвольным абортом (III группа). Среди 46 женщин этой группы ВПГ обнаружены в 34 случаях (74 %), из них у 21 беременной выявлен ВПГ-2 (46 %) и у 13 (28 %) — ВПГ-1. Минимальные клинические проявления ГИ зафиксированы у 8 женщин (23,5 %).

Меньшее число инфицированных зарегистрировано во II и IV группах. Так, среди женщин II группы было выявлено 30 случаев (52 %) ГИ (14 — ВПГ-1 и 16 — ВПГ-2), а в IV группе герпес диагнос-

тировали в 17 случаях (49 %), из них 10 (29 %) беременных были инфицированы ВПГ-1 и 7 (20 %) — ВПГ-2. Среди пациенток II и IV групп не было клинических проявлений ГГ.

Таким образом, атипичная ГИ у беременных с невынашиванием в первом триместре, вызванная ВПГ-1, диагностирована у 32 % женщин и ВПГ-2 — у 40 %. Это существенно выше, чем уровень инфицирования у беременных без явлений невынашивания (29 % и 20 % соответственно). Заслуживает особого внимания то, что у 50 % беременных с физиологическим течением беременности (IV группа) выявлен ВПГ, что, вероятно, связано с наличием у них латентной формы ГИ.

В 74 % случаев ГИ сочеталась с другими видами ИППП. Среди них были выявлены: ЦМВ-инфекция в 22 % случаев, микоплазмоз — в 17,5 %, хламидиоз — в 16,1 %, гарднереллез — в 14,6 %, кандидоз — в 10,5 %, трихомоноз — в 9,2 % случаев. Гонорея не обнаружена ни в одном наблюдении.

Во всех случаях выявления ГИ у беременных заболевание протекало в атипичной (маломанифестной или бессимптомной) форме. При маломанифестной форме инфекции заболевание проявлялось повышением температуры тела до субфебрильного уровня, появлением белей и минимальных субъективных ощущений в области наружных половых органов. Часть женщин говорили о чувстве дискомфорта и жжения в области наружных гениталий. При этом отсутствовали объективные признаки ГИ. Бессимптомная форма ГГ характеризовалась отсутствием каких-либо клинических проявлений герпеса при выявлении ВПГ лабораторно.

Исследование иммунного статуса, предпринятое у беременных с физиологическим течением, практически не выявило существенных различий между инфицированными и неинфицированными женщинами, что подтверждает латентный характер течения инфекционного процесса у этих пациентов. Особый интерес представляют результаты сравнения иммунологических показателей у инфицированных беременных различных клинических групп.

Выявлено достоверное увеличение уровня ЦП у инфицированных беременных I группы по сравнению с таковым у женщин с физиологически протекающей беременностью (IV группа) ( $p < 0,05$ ). Еще достоверно выше, чем у беременных IV и I групп, этот показатель оказался у женщин с состоявшимся выкидышем (III группа).

Достоверное повышение уровня ЦП в сыворотках беременных с ГИ по сравнению с неинфицированными беременными указывает на серьезный оксидантный стресс, потребовавший компенсаторного включения ферментативной АОЗ, составной частью которой является ЦП (Туркин В. В., 1994). Причем это происходит на фоне повышенных значений ЦИК.

В то же время у беременных, инфицированных вирусом герпеса во II и IV группах (неосложненное течение беременности), показатели ЦП были достоверно ниже, чем у лиц в I и III группах (неблагоприятное течение беременности). Это, по-видимому, связано с меньшей продукцией АФК и, как следствие этого, меньшей потребностью ЦП для инактивации АФК. Таким образом, степень выраженности иммунологических изменений у женщин с ГИ коррелирует с выраженностью клинических проявлений невынашивания беременности.

Аналогичное нарастание иммунологических изменений среди инфицированных женщин по мере усиления выраженности клинических проявлений невынашивания от IV группы к I группе и затем ко II группе было отмечено также при изучении уровня IgG ( $p < 0,05$ ). Сходные, но не достоверные, изменения отмечались для уровня IgA и IgM. Повышение концентрации иммуноглобулинов основных классов у инфицированных беременных указывает на напряженность гуморальных факторов защиты на системном уровне. Снижение сыовороточного IgA у инфицированных женщин с неосложненным течением беременности, возможно, связано с частичным переходом иммуноглобулинов в состав секреторных IgA, обеспечивающих более надежную местную защиту слизистых гениталий (Галазка А., 1993).

Механизм действия ВПГ на плодное яйцо в первом триместре беременности уточняли с помощью ультразвукового исследования. Хотя в ходе эхографического обследования не выявлено специфических для ГИ изменений, но характер эхоморфологических изменений позволяет сделать вывод о патологии в тканях хориона и желточного мешка, что приводит к нарушению развития плодного яйца в целом. Для оценки выраженности морфологических изменений при угрожающем самопроизвольном аборте у женщин с ГИ рекомендуется оценивать следующие эхографические показатели (Семенов А. Е., Ярославский В. К., 1994):

- гипоплазия ворсин хориона (истончение хориона);
- эхоморфологические изменения хориона (неоднородность структуры хориона, повышенная эхогенность, «изъеденность контуров»);
- аутолиз желточного мешка;
- ранняя задержка развития эмбриона;
- ранняя (на 5-й неделе) регистрация сердцебиения эмбриона;
- уменьшение объема амниотической полости.

При анализе гемограммы выявлено, что в I группе достоверно повышено относительное содержание эозинофилов по сравнению со II группой, а во II группе повышено относительное содержание лимфоцитов, снижено абсолютное количество моноцитов по сравнению с IV группой (табл. 53).

**Результаты иммунологического обследования больных  
рецидивирующей герпетической инфекцией**

Показатели	Инфицированные беременные		Неинфицированные беременные (IV группа)
	с явлениями невынашивания (I группа)	с физиологическим течением беременности (II группа)	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,70 \pm 0,52$	$5,40 \pm 0,38$	$5,60 \pm 0,21$
Лимфоциты, %	$37,3 \pm 2,08$	$43,60 \pm 1,51$	$29,4 \pm 1,11$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$2,00 \pm 0,14$	$2,30 \pm 0,18^+$	$1,65 \pm 0,11$
Нейтрофилы, %	$54,1 \pm 2,02$	$49,70 \pm 1,55$	$61,9 \pm 1,19$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}^*$	$3,10 \pm 0,32$	$2,80 \pm 0,22$	$3,47 \pm 0,20$
Моноциты, %	$5,60 \pm 10,63$	$5,40 \pm 0,60$	$6,20 \pm 0,24$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$0,29 \pm 0,4$	$0,27 \pm 0,03^+$	$0,35 \pm 0,04$
Эозинофилы, %	$2,40 \pm 0,81^*$	$1,10 \pm 0,19$	$2,20 \pm 0,03$
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	$0,09 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,03$
<i>Субпопуляции Т-лимфоцитов (лимфоцитотоксический тест с моноклональными антителами)</i>			
CD3 <sup>+</sup> , %	$33,1 \pm 1,8^*$	$45,5 \pm 13,1$	$52,0 \pm 4,3$
CD4 <sup>+</sup> , %	$16,81 \pm 1,1^*$	$30,0 \pm 12,5$	$36,6 \pm 4,1$
CD8 <sup>+</sup> , %	$16,7 \pm 1,1$	$13,2 \pm 1,2$	$15,3 \pm 1,6$
CD4/CD8	1,0*	2,2	2,3
CD22 <sup>+</sup> , %	$28,4 \pm 10,5$	$15,2 \pm 10,7$	$19,6 \pm 2,1$
Активность ЕК, CD16 <sup>+</sup> (ИЦ, %)	$11,6 \pm 12,4^*$	$35,2 \pm 14,2$	$32,6 \pm 3,7$
Антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов (АЗЦТЛ), %	$0,006 \pm 0,001^{**}$	$0,018 \pm 0,001^{++}$	$0,015 \pm 0,001$
Уровень ИЛ-1, пг/мл	$5,29 \pm 2,12^{**}$	$20,1 \pm 12,7^+$	$51,2 \pm 9,2$
Уровень ИЛ-2, ед/мл	$11,6 \pm 9,2^{**}$	$12,0 \pm 4,0^{++}$	$78,3 \pm 14,1$

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,001$ , различия показателей достоверны между группами инфицированных беременных с явлениями невынашивания и неинфицированных беременных.

Обозначения: «+»  $p < 0,05$ ; «++»  $p < 0,001$ ; различия показателей достоверны между группами инфицированных беременных с физиологическим течением беременности и неинфицированных беременных.

Анализ результатов иммунологического обследования больных рецидивирующей ГИ показал, что в группе инфицированных беременных с явлениями невынашивания достоверно снижены показатели CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4/CD8, CD16<sup>+</sup>, АЗЦТЛ, ИЛ-1 и ИЛ-2 по сравнению с неинфицированными беременными. В группе инфицированных беременных с физиологическим течением беременности выявлено достоверное снижение уровней ИЛ-1 и ИЛ-2 по сравнению с неинфицированными беременными. Кроме того, в этой же группе отмечено достоверное повышение АЗЦТЛ по сравнению с инфицированными беременными с явлениями невынашивания. Таким образом, в группе инфицированных беременных с явлениями

невынашивания зарегистрировано более выраженное угнетение клеточных реакций и синтеза цитокинов, во многом определяющих характер формирования иммунного ответа и выздоровление от ГИ, по сравнению с инфицированными беременными с физиологическим течением беременности.

## Литература

*Адаскевич В. П.* Заболевания, передаваемые половым путем. — Витебск, 1997. — 308 с.

*Аравийский Е. Р., Арбузова И. А., Мошколова И. А.* [и др.]. Крапивница. Вирусные дерматозы. [Серия «Библиотека врача-дерматовенеролога»] / под ред. Е. В. Соколовского. — Вып. 5. — СПб.: Сотис, 2000. — 160 с.

*Архипов Г. С., Могилевец Т. Л.* Урогенитальный хламидиоз. Современное состояние вопроса // Мед. академ. журнал. — СПб., 2001. — № 1. — Т. 1. — С. 74–87.

*Баринский И. Ф., Шубладзе А. К., Каспаров А. А.* [и др.]. Герпес. — М.: Медицина, 1986. — 206 с.

*Боковой А. Г.* Герпесвирусные инфекции у детей. — М.: МАКС Пресс, 2008. — 140 с.

*Бохман Я. В., Лютра У. К.* Рак шейки матки. — Кишинев: Штиинца, 1991. — 239 с.

*Брызжикова Т. С., Исаков В. А., Юрлова Т. И.* [и др.]. Варьирующая чувствительность клинических изолятов вируса простого герпеса разных лет выделения к ацикловиру // Вестник РАМН. — 1995. — № 9. — С. 12–15.

Вирусные инфекции у онкогематологических больных (патогенез, диагностика, клиника, профилактика и лечение) / под ред. К. М. Абдулкадырова. — СПб.: Роза мира, 2002. — 133 с.

Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. Методические материалы / под ред. проф. К. К. Борисенко. — М., 1997. — 72 с.

*Зайцева Н. С., Кацнельсон Л. А.* Увеиты. — М.: Медицина, 1984. — 320 с.

*Зуев А. В., Дмитрук В. С., Лихачевская А. Н.* Случай глубокой пузырьной формы опоясывающего герпеса у пациентки с железодефицитной анемией // РМЖ. — 2010. — Т. 18. — № 5 (369). — С. 1–3.

*Исаков В. А., Чайка Н. А., Ермоленко Д. К.* Вирус герпеса человека 6-го типа и СПИД. — СПб., 1990. — 50 с.

*Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Чайка Н. А.* [и др.]. Эпидемиологические аспекты инфекции, связанной с вирусом герпеса 6-го типа // Вестник РАМН. — 1994. — № 9. — С. 15–18.

*Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Чайка Н. А.* [и др.]. Эпидемиологические аспекты инфекции, обусловленной лимфотропным вирусом герпеса 6-го типа // Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунол. (ЖМЭИ). — 1995. — № 4. — С. 111–114.

*Исаков В. А., Разнатовский И. М., Чайцев В. Г., Ястребов В. В.* Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. [Серия «Библиотека вра-

ча-дерматовенеролога»] / под ред. Е. В. Соколовского. — Вып. 4. — СПб. : Сотис, 2000. — 185 с.

Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Ермоленко Е. И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции // Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В. А. Аковбяна, В. И. Прохоренкова, Е. В. Соколовского : учебное пособие для системы послевузовского профобразования врачей. — М. : Медиа Сфера, 2007. — С. 448—513.

Казанцев А. П., Матковский В. С. Справочник по инфекционным болезням. — М. : СПб., 1986. — 320 с.

Калугина М. Ю., Каражас Н. В., Козина В. И., Балабанова Р. М., Рыбалкина Т. Н., Ермакова Т. М. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием // ЖМЭИ. — 2009. — № 1. — С. 79 — 80.

Каражас Н. В., Малышев Н. А., Рыбалкина Т. Н. [и др.]. Герпесвирусная инфекция : методические рекомендации. — М. : 2007. — 120 с.

Каспаров А. А. Офтальмогерпес. — М. : Медицина, 1994. — 224 с.

Клинические рекомендации. Дерматовенерология 2007 / под ред. А. А. Кубановой. — М. : ДЭКС-Пресс, 2007. — 300 с.

Коломиец А. Г., Малевич Ю. К., Коломиец Н. Д. Генерализованная герпетическая инфекция. — Минск : Навука і тэхніка, 1992. — 350 с.

Кохреидзе Н. А. Оптимизация методов диагностики и терапии женщин с рецидивирующей генитальной герпетической инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб. — 23 с.

Крапивница. Вирусные дерматозы / под ред. Е. В. Соколовского. — СПб. : Сатис, 2000. — 148 с.

Кузьмин В. Н. Клинические проявления герпетической инфекции у беременных // Лечащий врач. — 1999. — № 5. — С. 47—50.

Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громыко Ю. Н. Менингиты и энцефалиты. — СПб. : Фолиант, 2001. — 122 с.

Митрофанова Л. Б. Клапанные пороки сердца. Новый взгляд на этиологию, патогенез и морфологию / под ред. чл.-кор. РАМН проф. Е. Б. Шляхто и проф. Г. Б. Ковальского. — СПб. : Медицинское Издательство, 2007. — 192 с.

Мологков В. А., Семенова Т. Б., Киселев В. И., Мологков А. В. Генитальные вирусные инфекции. — М. : БИНОМ, 2009. — 208 с.

Мологков А. В., Казанцева И. А., Гурцевич В. Э. Саркома Капоши. — М. : БИНОМ, 2002. — 144 с.

Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск : Фармаграфикс, 1997. — 162 с.

Одинак М. М., Вознюк И. А., Янишевский С. Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. — СПб. : ВМЕА, 2002. — 77 с.

Протас И. И., Недзьведь М. К., Хмара М. Е. Хронический герпетический энцефалит: клиника, морфология, этиопатогенез : руководство для врачей. — Минск : МЕТ, 2009. — 176 с.

Рахманова А. Г., Исаков В. А., Чайка Н. А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД : рекомендации для врачей. — Л., 1990. — 61 с.

Рахманова А. Г., Пригожина В. К., Неверов В. А. Инфекционные болезни : руководство для врачей общей практики. — М. : СПб., 1995. — 302 с.

Родионова А. Н., Королькова Т. Н., Чайка Н. А. Саркома Капоши и СПИД : рекомендации для врачей. — Л., 1989. — 44 с.

Самгин М. А., Халдин А. А. Простой герпес (дерматологические аспекты). — М. : МЕДпресс-информ, 2002. — 160 с.

Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции : пособие для врачей. — СПб., 2005. — 34 с.

Сафронова М. М. Значение герпесвирусной инфекции в патологии нижнего отдела гениталий : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2003. — 40 с.

Серов В. Н. [и др.] Значение генитальных инфекций в формировании распространенных гинекологических заболеваний и их современное лечение. — М., 1997. — 18 с.

Сомов Е. Е. Герпетические и эпидемические вирусные кератоконъюнктивиты. — СПб., 1996. — 48 с.

Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты : руководство для врачей. — СПб. : НТФФ «Полисан», 1998. — 112 с.

Чеботарев В. В. Клинические аспекты урогенитальной хламидийной инфекции. — Ставрополь, 2006. — 219 с.

Шишкин М. К., Исаков В. А., Ермоленко Д. К. [и др.]. Герпесвирусные инфекции // Избранные вопросы терапии инфекционных больных : руководство для врачей / под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб. : Фолиант, 2005. — С. 636—664.

Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / под ред. А. Н. Беловой, О. Н. Щепетовой. — М. : Антидор. — 2002. — С. 205—224.

Шперлинг Н. В., Венгеровский А. И., Шперлинг И. А. Применение циклоферона при генитальном герпесе. — СПб. : Тактик-Студио. — 2010. — 68 с.

Шульженко А. Е., Видулов Г. Х., Тутушкина Т. В. Герпетические инфекции — настоящее и будущее // Трудный пациент. — 2003. — № 4. — Т. 1. — С. 6—15.

Ющук Н. Д., Степанченко А. В., Деконенко Е. П. Поражения нервной системы при герпетических инфекциях : учебное пособие. — М. : ПРОФИЛЬ, 2005.

Ярославский В. К., Исаков В. А., Семенов А. Е. Клинико-иммунологические особенности атипично протекающей герпетической инфекции при невынашивании в первом триместре беременности // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. — 1996. — № 4. — С. 15—18.

Ярославский В. К., Исаков В. А., Семенов А. Е. [и др.]. Герпетическая инфекция и беременность : методические рекомендации. — СПб., 1996. — 32 с.

Barsom S., Sasse-Rollenhagen K., Bettermann A. Zur Behandlung von Zystitiden und Zystopyelitiden mit hydrolytischen Enzymen. — Acta Med. Emp. 32 : 125, 1983.

Bursrein G. R. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // Current Opinion in Pediatrics. 2003, 15: 391—397.

Coen D. V., Schaffer P. A. Antiherpesvirus drugs : a promising spectrum of new drugs and drug targets // Reviews. — 2003. April. — Vol. 2. — P. 278—288.

Johnson R. W. Herpes zoster in immunocompetent patient : management of post-herpetic neuralgia // Herpes. 10 : 2. — 2003.



Menzel E. J., Runge S. Enzyme als Immunomodulatoren // Allgemeinmedizin. — 1990. — Bd. 19, No 1. — S. 140—143.

Raborn G. W., Grace M. G. A. Recurrent herpes simplex labialis : selected therapeutic options // J. Can. Dental Association. Sept. 2003. — Vol. 69. — № 8. — P. 498—502.

Sukhikh G. T., Loginova N. S., Faizullin L. Z. [et al.] The use of Wobenzym to facilitate interferon synthesis in the treatment of chronic urogenital chlamydia // Int. J. Immunotherapy XIII (3/4). — 1997. — P. 131—133.

Trevanil A. S., Andonegui G. A., Isturiz M. A. [et al.] Effect of proteolytic enzymes on neutrophil FcR2 activity / Immunology-82. — 1994. — P. 632—637.

Vogler W., Streichhan P. Oral enzymes in the treatment of urinary tract infections, prostatitis and cystitis // Int. J. of Feto-Maternal Medicine-6 (3). — 1993. — P. 37—41.

## Глава 6

### ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ ГЛАЗ (ОФТАЛЬМОГЕРПЕС)

#### 6.1. Патогенез офтальмогерпеса

Термин **офтальмогерпес** (ОФГ) подразумевает поражение органа зрения каким-либо вирусом из семейства *Herpesviridae*. Согласно последним данным отечественных и зарубежных источников, семь из восьми патогенных для человека ГВ способны вызвать поражение тканей глазного яблока. Наиболее частой клинической ситуацией у лиц с полноценным иммунным ответом является инфекция глаз ВПГ-1, ВПГ-2 и ВВО. Гораздо реже в практике врача-офтальмолога встречается воспалительный процесс, обусловленный прочими ГВ (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-8).

К сожалению, герпетические поражения глаз не подлежат обязательной регистрации на территории Российской Федерации, поэтому о распространении этой глазной инфекции можно судить лишь ориентировочно, опираясь на аналогичные статистические данные зарубежных авторов.

В структуре ОФГ преобладает поражение роговой оболочки глаза (кератиты), хотя ГВ могут вызвать вирусное воспаление любых тканей глаза. Доминирующая роль кератитов связана, по-видимому, с двумя обстоятельствами. Во-первых, в роговице глаза для герпетической инфекции как для нейроинфекции (персистирует и распро-

страняется по нервным путям) создаются идеальные условия — она аваскулярна, не содержит лимфатического дренажа, плотность нервных окончаний здесь самая высокая в организме. Во-вторых, если герпетические поражения роговицы представляют собой известную большинству практикующих врачей ситуацию, то поражения задних структур глаза той же этиологии трудны для диагностики, а еще более — для верификации диагноза. Герпетические кератиты (ГК) составляют среди взрослых 20—57 %, а среди детей — 70—80 % от числа всех воспалительных заболеваний роговицы.

В нашей стране ежегодно регистрируется 300—500 тыс. случаев ОФГ в год. По данным отделения Реконструктивной хирургии глаза НИИ глазных болезней РАМН, свыше 35 % больных, поступивших для кератопластики в течение 10 последних лет, имели поражения герпетической этиологии. Согласно анализу, проведенному в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, ГК составил 66,6 % из общего числа (4132 чел.) больных с роговичной патологией. В США ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев ГК. Исследования, проведенные в период 1985—1987 гг. в глазной клинике г. Бристоля (Англия), показали, что на 863 тыс. населения ежегодно регистрировалось 120 случаев первичного ГК, что составляет приблизительно 1 : 8000. Эти расчеты согласуются с данными, приводимыми ранее другими авторами.

Рецидивы ГК возникают в 25 % случаев после первой «атаки» глаз и в 75 % — после повторных. Факторами риска развития заболевания являются реактивация персистирующего вируса или реинфекция экзогенным вирусом герпеса. Рецидивирующий герпес роговицы — заболевание, являющееся одной из ведущих причин инвалидирующих помутнений роговицы и роговичной слепоты в странах умеренного пояса.

Патогенез офтальмогерпеса определяется свойствами вируса и специфическими иммунными реакциями макроорганизма, возникающими в ответ на активизацию ВПГ.

Попадая в ткани глаза экзогенно (через эпителий) нейрогенным или гематогенным путем, ВПГ начинает активно размножаться в клетках эпителия роговицы. Затем эти клетки вследствие цитопатических и дистрофических процессов подвергаются некрозу и слущиванию. При поверхностных кератитах (поражен в основном эпителий роговицы) на этом этапе прекращается дальнейшее размножение вируса в роговице, дефект роговичной ткани эпителизируется, вирус переходит в латентное состояние, в котором он может находиться не только в тройничном узле, но и в самой роговице.

Персистирующий вирус может активизироваться при любых неблагоприятных условиях, наиболее распространенными из которых

являются стресс, беременность, травма, инсоляция, инфекция, переохлаждение. В отдельных публикациях зарубежных авторов отмечено отсутствие зависимости частоты рецидивов ГК от возраста, пола, сезонности, кожных проявлений ГИ. В последние годы в литературе появляются данные о возникновении рецидивов ОФГ после лазерных воздействий и на фоне лечения простагландинами (латанопростом). Приводятся данные о рецидивировании ОФГ при лечении иммунодепрессантами — циклофосфамидом и дексаметазоном. Роль латанопроста как фактора, провоцирующего развитие обострений ГИ, подтверждена экспериментами на кроликах.

Патогенез глубоких (с глубоким вовлечением стромы роговицы) форм ГК, по-видимому, связан скорее со способностью этих вирусов формировать очаг патологической альтерации с нарушением структурно-функциональных взаимосвязей между клетками роговицы и последующими аутоагрессивными реакциями, чем с прямым повреждающим действием вируса.

## 6.2. Клинические формы офтальмогерпеса

Как уже упоминалось, ГВ способны поражать все структуры глаза, в этом смысле офтальмогерпес весьма полиморфичен. Наиболее полной, охватывающей как патогенетические (первичный и рецидивирующий), так и клинико-анатомические (поражения переднего и заднего отдела глаза) формы ОФГ, является классификация профессора А. А. Каспарова (1989).

Первичный ОФГ как самостоятельная форма встречается достаточно редко (по данным разных авторов — не более 10 % случаев всех герпетических поражений глаз). Большую часть (свыше 90 %) составляет рецидивирующий (вторичный) ОФГ, при этом чаще наблюдается поражение одного глаза.

Поражения переднего отдела глаза подразделяются на *поверхностные* (блефароконъюнктивит, конъюнктивит; везикулярный, древовидный, географический и краевой кератиты, рецидивирующая эрозия роговицы, эписклерит) и *глубокие формы*:

- кератит с изъязвлением роговицы (метагерпетический);
- без изъязвления (очаговый, дисковидный, буллезный, интерстициальный).

Поражения заднего отдела глаза включают ретинохориоидит новорожденных, хориоретинит, увеит, неврит зрительного нерва, периваскулит, синдром острого некроза сетчатки, центральную серозную ретинопатию, переднюю ишемическую ретинопатию.

Среди *поверхностных* форм поражения переднего отдела глаза (поверхностных кератитов) наиболее распространен древовидный

кератит, при котором в эпителии роговицы формируются группы мелких пузыревидных дефектов, имеющих тенденцию к вскрытию и образованию после себя эрозированной области. По мере прогрессирования заболевания мелкие дефекты сливаются и формируется так называемый «древовидный дефект» с приподнятыми и отечными краями, хорошо определяемый при осмотре с помощью щелевой лампы. В половине случаев древовидное изъязвление локализуется в оптическом центре роговицы. Клинически древовидный кератит сопровождается слезотечением, блефароспазмом, светобоязнью, перикорнеальной инъекцией и невралгической болью. Нередко наблюдается снижение чувствительности роговицы. Древовидный кератит вообще считается патогномоничной формой ГИ глаз, а столь характерная форма язвы обусловлена распространением вируса вдоль дихотомически разветвляющихся поверхностных нервов роговицы.

Географический кератит развивается, как правило, из древовидного вследствие прогрессирования или неправильного лечения кортикостероидами. Краевой кератит характеризуется перилимбальными инфильтрациями, способными сливаться.

Этиологическая роль ВПГ в развитии рецидивирующей эрозии роговицы неоднозначна, так как причинами ее существования могут быть наряду с вирусной инфекцией предшествующая травма глаза, дистрофия роговицы, эндокринные нарушения.

*Глубокие формы* (с глубоким вовлечением стромы роговицы) в большинстве случаев сочетаются с воспалением переднего сосудистого тракта, т. е. являются кератоиридоциклитами. Герпетические кератоиридоциклиты принято разделять на два вида, в зависимости от характера поражения роговицы: с наличием изъязвления (метгерпетический) и без него (разновидности — очаговый, дисковидный, буллезный, интерстициальный).

Герпетические кератоиридоциклиты характеризуются общими клиническими характеристиками: хроническим течением, наличием иридоциклита с серозным или серозно-фибринозным выпотом и крупными преципитатами по задней поверхности роговицы, отеком радужки, офтальмогипертензией.

Установление герпесвирусной этиологии поражения заднего отдела глаза достаточно неоднозначно, так как в некоторых случаях (передняя ишемическая нейропатия, центральная серозная ретинопатия) клиническая картина мало отличается от картины этого заболевания другого генеза. Навести врача на мысль о ВПГ как о причине офтальмопатологии заднего отдела глаза могут: молодой возраст пациента, наличие предшествующего ОРВИ в анамнезе, рецидивирующий герпес кожи лица.

Характерная клиническая картина герпесвирусного поражения глаз (в 70 % случаях оно проявляется кератитом), рецидивирующий характер течения, ГИ в анамнезе, положительная динамика на фоне применения специфических противовирусных средств — все это позволяет в большинстве случаев установить верный диагноз. В сомнительных случаях, при атипичном проявлении ОФГ, особенно при тяжелом течении, необходимо удостовериться в герпесвирусной этиологии для назначения своевременного этиотропного лечения.

Несмотря на множество предложенных за последние 50 лет методов обнаружения как самого вируса, так и специфических антител, в широкой клинической практике зарекомендовал себя метод флюоресцирующих антител (МФА) в модификации А. А. Каспарова. Сущность метода основана на выявлении вирусных частиц в клетках конъюнктивы больного глаза с помощью сыворотки, содержащей меченые антитела. Для исключения обычного вирусоносительства реакция проводится сразу в нескольких разведениях сыворотки (стандартном, 10-кратном, 100-кратном и 1000-кратном). Увеличение свечения в 10—100 раз по сравнению со свечением в стандартном разведении связано с истинно герпетическим поражением глаза. При этом, как любой метод лабораторной диагностики, результат МФА зависит от формы кератита, периода болезни, предшествующего лечения и других факторов.

### **6.3. Лечение офтальмогерпеса**

Основными направлениями лечения и профилактики ГВИ сегодня являются химиотерапия, иммунотерапия или комбинация этих способов, а также методы микрохирургического лечения (микродиатермокоагуляция, различные варианты кератопластики, локальная ауто-экспресс-цитокиноterapia (ЛАЭЦКТ)).

Начало эры химиотерапии вирусных болезней глаз было положено в 1962 г. Н. Е. Kaufmann, который научно обосновал и успешно применил в клинике 5-йод-2-дезоксинуридин (ИДУ) для лечения больных ГК.

ИДУ (керевид, идуколлал, стоксил, дендрил, герплекс, офтан-ИДУ) высокоэффективен при лечении поверхностного ГК, однако он малоэффективен при глубоких формах ГК и изолированном иридоциклите. Последовавший за открытием ИДУ скрининг соединений данной группы позволил создать ряд таких широко известных препаратов, как ацикловир, ТФТ (трифлюоротимидин), видарабин, ганцикловир, валацикловир (валтрекс), фамцикловир, фоскарнет, бривудин и соривудин.

Наиболее существенный прогресс терапии ГИ в целом, и в частности ОФГ, намечился после появления в арсенале противовирусных

средств ацикловира — высокоактивного препарата с уникальным механизмом избирательного действия на ВПГ. На протяжении последних десяти лет ацикловир рассматривается в качестве стандартного противогерпетического препарата. Существуют три лекарственных формы ацикловира: 3 %-я мазь на парафиновой основе (зовиракс, ви-ролекс); таблетки по 200 мг; лиофилизированная натриевая соль ацикловира для внутривенного введения во флаконах по 250 мг. Мазь обычно назначают 5 раз в день с интервалом в 4 ч. Обычная доза при пероральном применении — 5 таблеток в день в течение 5–10 дней. Ацикловиры II поколения — валтрекс и фамцикловир — отличаются высокой биодоступностью (70–80 %) при приеме внутрь, что позволяет сократить кратность приема с 5 до 1–2 раз в сутки.

Препаратами нового направления лечения являются интерфероны (человеческий лейкоцитарный и рекомбинантный) и их индукторы. В офтальмологии применяют лейкоцитарный интерферон ( $\beta$ ) активностью 200 ЕД/мл и интерлок, одна ампула которого содержит 10 000 МЕ интерферона в 0,1 мл фосфатного буфера. Оба препарата разрешены к применению только в виде инстилляций. Реаферон (рекомбинантный  $\alpha 2$ -интерферон) используют местно в виде глазных капель и периокулярных инъекций при поверхностных и глубоких кератитах. На основе реаферона в последние годы был разработан и успешно внедрен в клиническую практику препарат *офтальмоферон* в виде глазных капель с добавлением димедрола, борной кислоты и полимерного слезозаместителя. По данным профессора Ю. Ф. Майчука, офтальмоферон обладает выраженным противовирусным эффектом и обеспечивает роль искусственной слезы при нарушении слезопродукции.

*Полудан* (высокомолекулярный индуктор интерфероногенеза) применяется в виде инстилляций, периокулярных инъекций; возможно также введение его методом локального электрофореза и фонофореза, а также непосредственно в переднюю камеру глаза. Полудан стимулирует образование ИФН- $\alpha/\beta$ , в меньшей степени — ИФН $\gamma$ . Широкий противовирусный спектр действия полудана (герпесвирусы, аденовирусы и др.) обусловлен также его иммуномодулирующей активностью. Помимо интерферонообразования, введение полудана приводит к значительному усилению активности естественных киллеров, уровень которых исходно снижен у больных ОФГ. При частом повторном введении препарата достигается уровень интерферонообразования в сыворотке крови до 110 ЕД/мл.

Среди других интерфероногенов наибольшее распространение получил липополисахарид бактериального происхождения — *пирогенал*. В последние годы хорошо зарекомендовал себя новый низкомолекулярный индуктор интерфероногенеза на основе пара-аминобензойной кислоты *актипол* (глазные капли и раствор в ампулах).

К безусловным преимуществам этого медикамента относятся крайне низкая концентрация — 0,007 %, что говорит о его низкой токсичности при одновременной хорошей переносимости и эффективной индукции интерферона в слезной жидкости и сыворотке.

В лечении больных герпетическим поражением глаз в целом в качестве базисной терапии применяют комбинацию иммунокорректоров (местных, общих) и химиотерапевтических средств (местных, общих). В клинической практике вариантов течения герпетической инфекции глаз может быть множество. Древний принцип «лечить больного, а не болезнь» остается справедливым и в этой ситуации. Представляется целесообразным предложить несколько следующих вариантов терапии:

1. Местный иммунокорректор в инстилляциях + химиотерапевтическое средство в виде глазной мази.

2. Местный иммунокорректор в инстилляциях и периокулярных инъекциях + химиотерапевтическое средство только в виде глазной мази.

3. Местный иммунокорректор в инстилляциях и периокулярных инъекциях + химиотерапевтическое средство в виде глазной мази и в таблетированном виде.

4. Местный иммунокорректор в инстилляциях и периокулярных инъекциях + химиотерапевтическое средство в виде глазной мази и в таблетированном виде + только один системный иммунокорректор (в виде инъекций, свечей или таблеток).

Объем активной местной иммунокорригирующей терапии (инъекций) составляет, как правило, не более 2 нед., инстилляций же можно продолжать до 1—2 мес. и более при хорошей переносимости. Химиотерапевтические средства также не применяют более 2 нед., так как длительное их воздействие может сопровождаться токсико-аллергическими эффектами на ткани глаза.

В качестве дополнительного иммунокорректора фармацевтический рынок предлагает огромное количество препаратов (более 100). В офтальмологической практике «прижились» немногие. Широко назначаемый в терапии ГИ в целом, не менее эффективный, чем полудан, низкомолекулярный индуктор интерфероногенеза *циклоферон* с успехом используется при ОФГ по следующей схеме: 250 мг один раз в сутки через день в течение 7—10 дней. Циклоферон (ЦФ) нормализует уровни сывороточного ИФН в слезной жидкости и сыворотке крови.

В другом исследовании под наблюдением офтальмолога находилось 43 больных с ОФГ, из них 18 получали комплексную терапию с ЦФ, 25 больных получали традиционную базисную терапию (БТ) (таблетки валтрекса).



В качестве сравнения приведены результаты лечения больных ОФГ полуданом (данные А. А. Каспарова, 1994). Циклоферон применялся по авторской схеме (Голубев С. Ю., 1997): препарат вводился по 250 мг один раз в сутки, через день, внутривенно, в течение 7–10 дней в зависимости от тяжести воспалительного процесса. Курсовая доза составляла от 1250 до 2500 мг. Также введение ЦФ проводилось методом электрофореза эндоназально с положительного полюса, через день в течение 10 сут. Лечение с применением ЦФ с положительным эффектом было у 94,4 % больных.

Хорошо зарекомендовал себя в лечении вялотекущих форм ОФГ *тималин* — комплексный полипептид, выделенный из тимуса телят. Введенный периокулярно, он обладает интерфероногенными свойствами, повышает титр интерферона в слезной жидкости до 20–40 ЕД/мл.

На смену левамизолу пришел мощный *T-активин* в инъекциях, позже *аффинолейкин* в инъекциях и таблетированный *амиксин*. Амиксин (низкомолекулярный индуктор интерфероногенеза) сокращает сроки лечения, ускоряет заживление роговицы, оказывает противовирусное действие. Амиксин назначают по следующей схеме: первые двое суток — по 250 мг (2 таблетки), затем по 1 таблетке через день. Клинические испытания амиксина в офтальмологии показали выраженную терапевтическую эффективность у больных с ГК (Мошетьова Л. К. [и др.], 1999).

В литературе имеются сообщения о применении при ОФГ *панавира*, *полиоксидония*, *ликопида* и др. Представляется целесообразным серьезно отнестись к назначению иммунокорректоров, предварительно изучив иммунный и интерфероновый статус пациентов, с определением индивидуальной чувствительности к индукторам интерферона.

Проведено изучение клинической эффективности комбинированного применения *амиксина* и *противогерпетической вакцины* (ПГВ) для профилактики рецидивов ГК. Производилось наблюдение за группой больных из 124 человек, из которых у 86 человек наблюдался поверхностный ГК, а у 38 человек — глубокий ГК. Средний возраст мужчин составил  $40 \pm 2,59$  лет, средний возраст женщин —  $40,66 \pm 1,29$  лет. Частота рецидивов колебалась от 1 в 5 лет до ежемесячных.

Все больные по методу лечения делились на две подгруппы:

— в первой подгруппе (основная) пациенты получали амиксин в комбинации с ПГВ (42 человека с поверхностными ГК и 20 человек с глубокими ГК);

— вторую подгруппу (контрольную) составили проходящие курсы ПГВ без амиксина (44 человека с поверхностными ГК и 18 — с глубокими ГК).

Проводилась терапия ПГВ по схеме, предложенной профессором А. А. Каспаровым: 6 курсов на протяжении 3 лет (через каждые 6 мес.); 1 курс — 5 внутривенных инъекций по 0,3 мл на внутренней поверхности предплечья с интервалом в один день. Амиксин пациенты начинали принимать по 125 мг 1 раз в неделю одновременно с началом курса ПГВ и продолжали прием препарата после окончания курса вакцинации в течение 10 нед. (на курс 10 таблеток). Эффективность схем противорецидивной терапии оценивали как по уменьшению частоты обострения ГК, так и по степени выраженности клинических проявлений очередного обострения. Прекращение рецидивирования в течение 3 лет (срок наблюдения) расценивалось как выраженный противорецидивный эффект; частичный — при снижении частоты рецидивов.

В основной подгруппе выраженный эффект после курса проведенного профилактического лечения зарегистрирован у 32 из 42 больных (76 %) с поверхностными кератитами. Частичный эффект в виде снижения частоты обострений отмечен у 5 человек (12 %), отсутствие эффекта — у 5 больных (12 %). При глубоких кератитах в основной группе отсутствие обострений отмечено у 15 из 20 (75 %) человек, частичный эффект — у 4 человек из 20 (20 %), отсутствовал эффект у 1 пациента. Клинический эффект противорецидивной терапии у пациентов в этих группах отмечался уже после первой вакцинации в сочетании с амиксином.

В контрольной подгруппе выраженный терапевтический эффект наблюдался у 26 из 44 больных (59 %) с поверхностными ГК и у 10 (56 %) больных из 18 с глубокими ГК. Частичный терапевтический эффект зарегистрирован у 13 (30 %) человек с поверхностными ГК и у 4 (22 %) человек с глубокими ГК. Отсутствие эффекта от проводимой противорецидивной терапии отмечено у 5 (11 %) пациентов из 44 с поверхностными ГК и у 4 (22 %) пациентов из 18 с глубокими ГК.

Эффективность противорецидивной терапии была выше в основной подгруппе по сравнению с контрольной: выраженный эффект отмечен у больных с поверхностными ГК (в 76 % случаев в основной подгруппе и в 59 % случаев в контрольной подгруппе); у больных с глубокими ГК (в 75 % и в 56 % случаев соответственно). Частичный противорецидивный эффект в основной подгруппе по сравнению с контрольной подгруппой несколько ниже и отмечен у больных с поверхностными ГК в 12 % случаев в основной подгруппе и в 30 % — в контрольной; у больных с глубокими ГК — в 20 и 22 % случаев соответственно. Отсутствие эффекта от проводимой противорецидивной терапии отмечено в группе с применением амиксина: с поверхностными ГК — 12 % случаев по сравнению с 11 % в конт-

рольной подгруппе; у больных с глубокими ГК — 5 и 22 % случаев соответственно.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что амиксин в комбинации с ПГВ способствует снижению частоты рецидивов в оцениваемый период, повышая эффективность традиционного метода профилактики ОФГ. Рекомендуется следующая схема применения амиксина в комбинации с ПГВ: по 125 мг 1 раз в неделю в течение 10 нед. (на курс — 10 таблеток).

Новая аутоклеточная технология, основанная на использовании аутокрови с полуданом — ЛАЭЦКТ — с успехом применяется авторами-разработчиками (Каспаров А. А., Каспарова Е. А. [и др.], 1999) для лечения глубоких увеакератитов тяжелого течения. Число сеансов ЛАЭЦКТ варьирует от 1 до 4. Суть ЛАЭЦКТ состоит во введении в субконъюнктивальное пространство или непосредственно в переднюю камеру глаза смеси аутокрови с полуданом, обладающей высокими иммуномодулирующими свойствами за счет пула цитокинов, образующегося в ней.

Основным методом микрохирургического воздействия при ОФГ является ранняя послойная лечебная кератопластика. Успех операции во многом определяется щадящими методиками (фиксация трансплантата биоклеем и мягкой линзой и пр.).

Важным аспектом ведения больных с ОФГ является предотвращение рецидивов. Основной вопрос, остро стоящий в офтальмологии, — как предотвратить рецидив, поскольку каждая новая волна вирусной агрессии отнимает драгоценное зрение. Согласно данным мировой литературы, существуют два основных пути профилактики рецидивов — «супрессивная» терапия аналогами нуклеозидов и вакцинация. Оба пути имеют сторонников и противников, но оба развиваются и равны по значимости.

А. К. Шубладзе и Т. М. Маевской в 1966 г. была создана противогерпетическая вакцина на основе наиболее распространенных иммуногенных штаммов ВПГ, выделенных на территории нашей страны. Впервые для профилактики рецидивов ОФГ эта вакцина была с успехом применена в 1972 г. А. А. Каспаровым и Т. М. Маевской при лечении больных с часто рецидивирующим ОФГ в стадии ремиссии. С целью повышения эффективности противогерпетической вакцинации возможно комбинированное применение ПГВ с интерферонами (амиксином, полуданом, циклофероном, пирогеналом, актиполом). Полудан и актипол используются при этом в инстилляциях 4–7 дней 2–3 раза в день. Прием амиксина рекомендуется начинать одновременно с ПГВ (по 1 таблетке 1 раз в неделю) и продолжать по окончании курса вакцинации в качестве монотерапии.

## Литература

Акберова С. И., Ершов Ф. И., Мусаев П. И. [и др.]. Динамика интерферонового статуса у больных с герпетическими кератитами при лечении новым индуктором интерферона актиполом // Вестн. офтальмол. — 2001. — № 1. — С. 33—35.

Баринский И. Ф., Шубладзе А. К., Каспаров А. А. [и др.]. Герпес. — М. : Медицина, 1986. — 206 с.

Зайцева Н. С., Кацнельсон Л. А. Увеиты. — М. : Медицина, 1984. — 320 с.

Калугина М. Ю., Каражас Н. В., Рыбалкина Т. Н. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа (эпидемиология, клиника и диагностика) : методические рекомендации. — М., 2008.

Каспаров А. А. Офтальмогерпес. — М. : Медицина, 1994. — 224 с.

Мавров И. И. Герпесвирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение : руководство для врачей. — Харьков : Факт, 1998. — 80 с.

Мартынов В. А. Герпетическая инфекция : учебно-методическое пособие для студентов, интернов и врачей. — М. : МДВ, 2007. — 64 с.

Мошетьова Л. К., Чернакова Г. М. Герпетическая инфекция глаз (офтальмогерпес) // Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. проф. В. А. Исакова. — СПб. : СпецЛит, 2006. — С. 118—127.

Позднякова В. В. Новые лекарственные средства в терапии офтальмогерпеса // автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 23 с.

Сомов Е. Е. Герпетические и эпидемические вирусные кератоконъюнктивиты. — СПб. : Изд-во ПМИ, 1996. — 48 с.

## Глава 7

### ГЕРПЕСВИРУСЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

#### 7.1. Значение герпесвирусов в этиологии бесплодия

В этой главе будут рассмотрены вопросы, связанные с влиянием ГВ на фертильность в браке и течение беременности.

*Бесплодие в браке* — это отсутствие беременности в течение 12 мес. регулярной половой жизни без использования контрацептивов. По данным ВОЗ, в мире 8—12 % пар страдают бесплодием, в некоторых регионах нарушение фертильности в браке встречается чаще. Отмечают, что в отдельных районах РФ бесплодие достигает

20 % (Тер-Аванесов Г. В., 2004) — уровень, который характеризуется как критический. В некоторых африканских сообществах вблизи Сахары каждая третья пара является бесплодной, что послужило основанием назвать эти регионы «поясом бесплодия».

Клинико-лабораторные исследования обоих партнеров в бесплодной паре показывают, что женский фактор является причиной бесплодия чаще (в 40—50 % случаев), чем мужской (в 10—24 % случаев). В то же время в сообщениях последних лет «вклад» мужского фактора в бесплодие пары (отдельно или в сочетании с женским фактором) оценивается значительно выше — до 50 % (Kapranos N. [et al.], 2003). Этиология женского и мужского бесплодия имеет много общего.

ВОЗ выделяет 22 фактора риска, ассоциированных с бесплодием, среди которых инфекционные заболевания органов полового тракта занимают одно из первых мест (Тер-Аванесов Г. В., 2004). В середине прошлого века после открытия и введения в медицинскую практику пенициллина казалось, что инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), будут скоро ликвидированы. Однако на первый план вышли другие, «новые» патогены, устойчивые к антибиотикам, в том числе вирусы, и заболеваемость ИППП не только не снизилась, но напротив — возросла.

Основное внимание в качестве потенциальных репротоксинов будет уделено трем представителям семейства *Herpesviridae* — ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ — инфекционным агентам, широко распространенным в популяции и передающимся половым путем. ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют высокую гомологию по нуклеотидным последовательностям генома (приблизительно 80 %), а также по аминокислотным последовательностям кодируемых ими белков. Кроме того, методы детекции часто направлены на выявление общих для ВПГ-1 и ВПГ-2 антигенных детерминант. В связи с этим в некоторых разделах главы представлены данные о ВПГ без указания серотипа.

### **7.1.1. Герпесвирусы и мужское бесплодие**

В настоящее время не вызывает сомнения этиологическая роль вируса паротита и ВИЧ в развитии бесплодия у мужчин. Обсуждается также влияние аденовируса, вируса папилломы человека на качество спермы (Csata S. [et al.], 1991). Несмотря на большое число работ, посвященных роли ГВ в этиологии бесплодия, среди исследователей нет единого мнения по этому вопросу.

**Частота встречаемости герпесвирусов в эякуляте.** Одним из критериев оценки влияния вируса на бесплодие является сравнитель-

ный анализ частоты выявления инфекционного агента в эякуляте пациентов с нарушением фертильности и у здоровых мужчин. Данные литературы о частоте выявления ГВ в эякуляте различаются.

Использование культурального метода позволяет выявить инфекционно активный ВПГ у 6,7–10,5 % фертильных мужчин и у 25–40 % пациентов с бесплодием (Deture F. A. [et al.], 1978; Абдулмеджидова А. Г. [и др.], 2007; Csata S. [et al.], 1991). Инфекционно активный ЦМВ выявляется в эякуляте гораздо реже во всех исследуемых группах: у 0,4–2 % серонегативных доноров спермы, у 3,3–4,5 % серопозитивных здоровых мужчин; у 0–2,85 % пациентов с проблемами фертильности (Bresson J. L. [et al.], 1986; Levy R. [et al.], 1997).

Частота выявления ДНК ВПГ методом ПЦР в эякуляте фертильных мужчин составляет 2,5–47 %, в эякуляте пациентов с бесплодием варьирует от 2,1 до 49,5 % (Kapranos N. [et al.], 2003; Kotronias D. [et al.], 1998; Neofytou E. [et al.], 2009). В исследованиях, выполненных с использованием метода ПЦР, частота обнаружения ДНК ЦМВ в эякуляте здоровых доноров оказалась приблизительно одинаковой: 2,85; 3,5 и 5,1 % (Bresson J. L. [et al.], 2003; Mansat A. [et al.], 1997). Однако E. Neofytou [et al.] (2007) выявляли ДНК ЦМВ гораздо чаще — у 62,5 % здоровых мужчин. Частота обнаружения ДНК ЦМВ методом ПЦР в эякуляте пациентов с бесплодием варьирует от 1,4 до 56,5 % (Levy R. [et al.], 1997; Kapranos N. [et al.], 2003). ДНК ВЭБ выявляли в эякуляте 45 % здоровых мужчин и 7,1–39,1 % пациентов с бесплодием (Bezold G. [et al.], 2001; Kapranos N. [et al.], 2003). Аналогичные показатели для ВВО-ОГ составили соответственно 1,2 и 0–3,2 %, для ВГЧ-6 — 70 и 4–66,3 %, для ВГЧ-7 — 7 и 0,4–7 %. ВГЧ-8 в эякуляте не обнаружен (Bezold G. [et al.], 2001). Использование РНИФ позволило выявить антигены ВПГ в сперматозоидах 30–51 % здоровых мужчин и 59 % пациентов с проблемами фертильности (Бочарова Е. Н. [и др.], 2006; Брагина Е. Е. [и др.], 2006).

Высокая вариабельность частоты выявления ГВ в эякуляте может быть следствием нескольких причин. Одна из них — различия в чувствительности и специфичности используемых методов детекции. Следует отметить, что только культуральный метод позволяет сделать выводы о присутствии полноценного вириона, способного инфицировать чувствительные клетки. Однако этот метод по сравнению с ПЦР обладает меньшей аналитической чувствительностью, особенно при исследовании эякулята, содержащего ингибиторы вирусной активности. С другой стороны, известно выявление ЦМВ в эякуляте на культуре чувствительных клеток при отсутствии детекции вирусной ДНК методом ПЦР (Bresson J. L. [et al.], 2003). Эффек-

тивность выявления ДНК в значительной степени зависит от выбора праймеров и использования различных методик. Так, N. Kapranos [et al.] (2003) методом ПЦР выявляли ДНК ВПГ в эякуляте 3,4 % обследованных лиц и не обнаружили ДНК ЦМВ, однако при использовании гнездовой ПЦР для детекции ГВ в эякуляте тех же мужчин 49,5 % образцов оказались положительными на ВПГ, 7,1 % — на ЦМВ. Комплексный подход к диагностике ГВИ позволяет уменьшить влияние погрешностей отдельных методов детекции и получить более объективную оценку частоты выявления вирусов в эякуляте.

Другая причина различий в частоте встречаемости вирусов в эякуляте связана с особенностями исследуемого контингента. Известно, что ГВ чаще выявляются у пациентов группы риска по ИППП: работников и клиентов сферы сексуальных услуг, мужчин, практикующих секс с мужчинами, ВИЧ-инфицированных, пациентов венерологического профиля. Кроме того, расхождения исследователей в оценке частоты встречаемости ГВ может быть следствием неоднородности распространения ВПГ и ЦМВ в различных регионах земного шара. Так, частота обнаружения ДНК ЦМВ в эякуляте пациентов с бесплодием составляет 2–3 % во Франции (Levy R. [et al.], 1997); 3,6–8,7 % — в Германии (Bezold G. [et al.], 2001, 2007); 7,1–56,5 % — в Греции (Kapranos N. [et al.], 2003; Neofytou E. [et al.], 2009); 9,6 % — в Китае, 25 % — в США, 33 % — на Тайване (Wu K. H. [et al.], 2007). Аналогично частота выявления ДНК ВПГ в эякуляте бесплодных мужчин составляет 3,2–3,7 % в Германии (Bezold G. [et al.], 2007); 4,8 % — в Китае (Wu K. H. [et al.], 2007); 2,1–49,5 % — в Греции и 24 % — в Японии (Kapranos N. [et al.], 2003; Neofytou E. [et al.], 2009).

Указанные сложности интерпретации результатов выявления ГВ были учтены в ходе проведения в 2005–2008 гг. в России масштабного исследования маркеров ВПГ и ЦМВ в эякуляте 808 мужчин. Комплексное применение быстрого культурального метода (БКМ), ПЦР и ПЦР *in situ* позволило выявить ВПГ у 27,2 % обследованных мужчин, ЦМВ — у 8,8 %. Одновременно маркеры ВПГ и ЦМВ были обнаружены в 4,4 % случаев. Сравнительный анализ показал, что ГВ чаще выявляются в эякуляте с декабря по февраль по сравнению с остальными месяцами года: соответственно, 34 % против 24,5 % для ВПГ ( $p = 0,019$ ) и 15,7 % против 6,8 % для ЦМВ ( $p = 0,007$ ). Обнаруженные сезонные колебания, возможно, связаны с изменениями температуры окружающей среды и (или) отражают зимнюю иммунодепрессию, вследствие чего происходит реактивация ГВ. Данные о сезонных колебаниях частоты выявления ГВ имеют важное клиническое значение, поскольку дают возможность уменьшить риск горизонтальной и вертикальной передачи ВПГ и ЦМВ при пла-



нировании естественной беременности, а также при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Из общего числа обследованных мужчин были сформированы две группы: группу 1 ( $n = 201$ ) составили мужчины, обратившиеся по поводу бесплодия неясной этиологии в браке; группу 2 ( $n = 54$ ) — здоровые мужчины. Результаты сравнительного анализа частоты выявления ГВ в указанных группах приведены в табл. 54 и табл. 55.

Таблица 54

**Частота выявления инфекционно активного ВПГ в различных фракциях эякулята БКМ и ДНК ВПГ методом ПЦР**

Группы пациентов	БКМ				ПЦР	ПЦР <i>in situ</i>
	ЦЭ	ФНС	ФПС	По крайней мере, в одной фракции	ФПС	ФПС
Группа 1 (пациенты с бесплодием)	<b>63/201*</b> <b>(31 %)</b>	12/33 (36 %)	<b>10/33**</b> <b>(30 %)</b>	18/33 (55 %)	27/128 (21 %)	<b>14/53***</b> <b>(26,4 %)</b>
Группа 2 (здоровые мужчины)	<b>9/54*</b> <b>(17 %)</b>	9/48 (19 %)	<b>4/48**</b> <b>(8 %)</b>	13/48 (27 %)	7/60 (11 %)	<b>1/39***</b> <b>(2,6 %)</b>

\*  $p = 0,049$ .

\*\*  $p = 0,016$ .

\*\*\*  $p = 0,006$ .

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены значения, между которыми выявлены статистически значимые различия (критерий  $\chi^2$ ). Обозначения: ЦЭ — цельный эякулят, ФНС — фракция неподвижных сперматозоидов, ФПС — фракция подвижных сперматозоидов.

Таблица 55

**Частота выявления инфекционно активного ЦМВ в различных фракциях эякулята БКМ и ДНК ЦМВ методом ПЦР**

Группы пациентов	БКМ				ПЦР	ПЦР <i>in situ</i>
	ЦЭ	ФНС	ФПС	По крайней мере, в одной фракции	ФПС	ФПС
Группа 1 (пациенты с бесплодием)	1/180 (0,55 %)	5/97 (5,2 %)	4/97 (4,1 %)	6/194 (3,1 %)	9/104 (8,7 %)	13/104 (12,5 %)
Группа 2 (здоровые мужчины)	2/47 (4,3 %)	0/35 (0 %)	1/35 (2,9 %)	2/47 (4,3 %)	7/41 (17,1 %)	4/41 (9,8 %)

*Примечание.* Обозначения те же, что в табл. 54.

Из табл. 54 видно, что инфекционно активный ВПГ выявляли у пациентов с бесплодием чаще, чем у здоровых мужчин, как в цельном эякуляте (31 % против 17 %), так и во фракции подвижных сперматозоидов (30 % против 8 %). Оценка выявляемости ВПГ, по крайней мере, в одной фракции эякулята позволила констатировать

высокую суммарную инфицированность эякулята у пациентов с бесплодием (55 %).

Частота встречаемости ЦМВ, согласно полученным результатам (см. табл. 55) и данным мировой литературы, не отличается у фертильных и бесплодных мужчин. Можно предположить, что это является результатом низкой частоты встречаемости ЦМВ в эякуляте. Не исключено, что отличия будут обнаружены при увеличении выборки обследуемых лиц.

Следует отметить, что у всех обследованных мужчин отсутствовали клинические проявления ГВИ, однако БКМ выявил у части из них инфекционно активный ВПГ или ЦМВ. Это означает, что выделение вируса происходит при бессимптомной форме ГВИ, которая в таких случаях остается не идентифицированной и представляет опасность как для самого мужчины, так и для полового партнера.

**Влияние герпесвирусов на показатели спермограммы.** Информативный подход к изучению взаимосвязи между инфицированием ГВ и нарушением фертильности состоит в изучении влияния вирусов на показатели качества спермы, определяющие эффективность оплодотворения. В 1998 г. D. Kotronias и соавт. установили корреляцию между инфицированием ВПГ и снижением подвижности мужских гамет. В 2003 г. та же группа авторов сообщила о снижении концентрации сперматозоидов и их подвижности в группе лиц, выделяющих ДНК ВПГ с эякулятом (Karpanos N. [et al.], 2003). Концентрация сперматозоидов в пробах, содержащих ДНК вируса, составила 20 млн/мл, в неинфицированных образцах — 55 млн/мл; процент подвижных форм — 39 и 49 % соответственно. G. Bezold и соавт. (2007) отмечали значительное снижение концентрации сперматозоидов (34 млн/мл против 77 млн/мл) и их подвижности (39 против 58 %) у мужчин с ВПГ в эякуляте по сравнению с неинфицированными лицами. К. Н. Wu и соавт. (2007) также свидетельствуют о значительном снижении концентрации сперматозоидов в образцах, содержащих ВПГ, по сравнению с неинфицированными пробами.

При обследовании пациентов, обратившихся по поводу бесплодия в браке, А. Г. Абдулмеджидова и соавт. (2007) не выявили отличий по основным показателям спермограммы у ВПГ-инфицированных пациентов по сравнению с группой контроля. Однако при детальном изучении морфологии было показано, что такие дефекты, как микроголовки и сохранение цитоплазматической капли на шейке, коррелировали с обнаружением ВПГ в эякуляте. В то же время данные других исследователей свидетельствуют об отсутствии влияния ВПГ на качество спермы. Е. Н. Бочарова и соавт. (2006) по результатам обследования 29 пациентов с вирусным инфицированием эяку-

лята не выявили влияния ВПГ на показатели спермограммы. В двух масштабных исследованиях последних лет, охватывающих широкий спектр ГВ, не было выявлено значимого влияния ВПГ на показатели качества спермы (Bezold G. [et al.], 2001; Neofytou E. [et al.], 2009).

О негативном воздействии ЦМВ на показатели качества спермы свидетельствуют единичные работы. D. J. Lang и соавт. (1974) в серии экспериментов показали, что у пациентов с моонуклеозоподобным синдромом ЦМВ-этиологии высокая концентрация вируса в эякуляте коррелировала с транзиторным снижением подвижности сперматозоидов. К. Н. Wu и соавт. (2007) указывают на уменьшение концентрации сперматозоидов у пациентов, выделяющих ЦМВ с эякулятом. Однако большинство исследователей сходятся во мнении об отсутствии влияния ЦМВ на показатели спермограммы (Климова Р. Р. [и др.], 2010; Bezold G. [et al.], 2007; Eggert-Kruse W. [et al.], 2009).

При анализе данных литературы выяснилось, что среди исследователей, свидетельствующих о негативном влиянии ГВ на сперматогенез, нет единства в определении характера этого влияния. В одних работах имеются указания на снижение концентрации сперматозоидов (Bezold G. [et al.], 2001, 2007; Wu K. Н. [et al.], 2007), в других — на снижение их подвижности (Kotronias D. [et al.], 1998; Pallier C. [et al.], 2002), в третьих — на нарушение морфологии (Абдулмеджидова А. Г. [и др.], 2007; Wu К. Н. [et al.], 2007). Возможно, различия в оценке влияния вируса на качество спермы связаны с высокой вариабельностью показателей спермограммы. Учитывая значительный разброс исследуемых признаков, можно предположить, что установить их отклонение под воздействием какого-либо фактора возможно только при большом объеме выборки.

Данные, полученные нами при изучении 315 спермограмм мужчин, инфицированных и не инфицированных ГВ, представлены в табл. 56.

Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии ВПГ на подвижность сперматозоидов и количество морфологически нормальных гамет в эякуляте. При наличии инфекционно активного ЦМВ в эякуляте концентрация сперматозоидов оказалась в 1,7 раза ниже, чем при его отсутствии, однако статистический анализ различий ( $p = 0,058$ ) позволяет судить лишь о тенденции к снижению данного показателя. Влияния ЦМВ на подвижность и морфологию сперматозоидов в эякуляте выявлено не было. О влиянии других ГВ на показатели спермограммы известно немного. В двух исследованиях, охватывающих ГВ 1–6 типов, не выявлено воздействия вирусов на качество спермы (Bezold G. [et al.], 2001; Neofytou E. [et al.], 2007).

**Влияние ВПГ и ЦМВ в эякуляте на основные показатели качества спермы обследованных мужчин**

Показатели спермограммы	Герпесвирусы в эякуляте обследованных пациентов			
	ВПГ+ ( <i>n</i> = 101)	ВПГ– ( <i>n</i> = 214)	ЦМВ+ ( <i>n</i> = 10)	ЦМВ– ( <i>n</i> = 275)
Концентрация сперматозоидов ( $\times 106/\text{мл}$ ), норма $> 20 \times 106/\text{мл}$	64* (0; 415) $p = 0,299$	60 (0; 504)	37 (0,35; 96) $p = 0,058$	62 (0; 504)
Подвижность сперматозоидов ( $a + b$ , %), норма $> 50\%$	21 (0; 86) $p = 0,0001$	40 (0; 85,5)	23,5 (0; 72) $p = 0,27$	31 (0; 88)
Количество морфологически нормальных сперматозоидов (%), норма $> 30\%$	13 (0; 56) $p = 0,002$	19 (0; 67)	13 (0; 78) $p = 0,7$	15 (0; 78)

\* Данные представлены в медианах (минимальное; максимальное значения); различия статистически значимы при  $p < 0,05$ , критерий Манна – Уитни.

**Влияние герпесвирусов на состав популяции незрелых половых клеток (НПК) в эякуляте.** До 1980-х гг. для изучения сперматогенеза проводили исследование гистологических срезов или отпечатков, приготовленных из биопсийного материала яичек. Однако было показано, что данная процедура может привести к развитию аутоиммунных процессов. Метод количественного кариологического исследования НПК в эякуляте, разработанный Л. Ф. Курило (1995), позволяет оценить процессы, происходящие в семенных канальцах, без инвазивного вмешательства. С использованием данного метода было обследовано 128 пациентов с нарушениями фертильности и 23 донора спермы. Разделение пациентов на группы проводили в соответствии с результатами выявления вирусных маркеров (ДНК и (или) вирусной активности) в эякуляте: ВПГ-положительные ( $n = 89$ ), ЦМВ-положительные ( $n = 20$ ) пациенты, а также мужчины с нарушениями фертильности, у которых ВПГ/ЦМВ в эякуляте не были выявлены ( $n = 25$ ). Было показано, что у пациентов с нарушениями фертильности вне зависимости от присутствия ГВ значительно изменен состав популяции НПК по сравнению с донорами спермы (табл. 57). Сходные данные были получены другими исследователями (Бочарова Е. Н. [и др.], 2007).

Для выявления изменений в созревании половых клеток, характерных для ВПГ-инфекции, проведено сравнение образцов в группах инфицированных и неинфицированных пациентов с бесплодием. Сравнительный анализ показал увеличение числа дегенеративных половых клеток (Х-клеток) у мужчин, в эякуляте которых

обнаружен ВПГ. В группе пациентов с высокой вирусной нагрузкой дополнительно к указанным изменениям выявлено снижение числа сперматоцитов I порядка на стадии диплотены и сперматид по сравнению с контролем (табл. 58).

Таблица 57

**Состав популяции НПК в эякуляте обследованных лиц**

Исследуемые группы	До пахитены	Пахитена	Диплотена	М I, II	Сперматиды	В том числе нерасхождение	X-клетки	Индекс НПК
Доноры, $n = 23$	0,4**	0,3	0,5	0	92	25	4,8	2,5
ВПГ+, $n = 89$	2,2*	0	0*	0	83,2*	23	13,2*	7,4*
ЦМВ+, $n = 20$	2,55*	0*	0*	0	79,5*	24,05	16,2*	5,6*
ВПГ/ЦМВ-, $n = 25$	3,3*	0*	0,43	0	86,5*	24,5	7,6*	8,28*

\* Указанный показатель статистически значимо отличается от соответствующего параметра в группе доноров спермы ( $p < 0,05$ , критерий Манна – Уитни).

\*\* Данные представлены в медианах.

Примечание. М I, II – клетки в метафазе I и II мейоза.

Таблица 58

**Состав популяции НПК у ВПГ-инфицированных пациентов**

Исследуемые группы	До пахитены	Пахитена	Диплотена	М I, II	Сперматиды	В том числе нерасхождение	X-клетки	Индекс НПК
ВПГ/ЦМВ-, $n = 25$	3,3**	0	0,43	0	86,5	24,5	7,6	8,28
ВПГ+, $n = 89$	2,2*	0	0	0	83,2	23	13,2*	7,4
ВПГ+, высокая вирусная нагрузка, $n = 19$	1,6*	0	0*	0	80,9*	31,2	15,8*	6,3

\* Указанный показатель статистически значимо отличается от соответствующего параметра в группе ВПГ/ЦМВ-отрицательных пациентов ( $p < 0,05$ , критерий Манна – Уитни).

\*\* Данные представлены в медианах.

Примечание. М I, II – клетки в метафазе I и II мейоза.

Количество сперматоцитов I на предпахитенных стадиях в эякуляте ВПГ-инфицированных бесплодных мужчин оказалось выше по сравнению с донорами спермы, но ниже, чем у пациентов с бесплодием, в эякуляте которых вирус не обнаружен. Более выраженный предпахитенный блок у неинфицированных мужчин не позволяет считать это нарушение характерной особенностью ГВИ.

При сравнении популяции НПК у бесплодных мужчин, инфицированных и не инфицированных ЦМВ, обнаружено повышение ко-

личества Х-клеток в присутствии ЦМВ. У пациентов с высоким содержанием ЦМВ в эякуляте дополнительно выявлено снижение числа сперматид (табл. 59).

Таблица 59

**Состав популяции НПК у ЦМВ-инфицированных пациентов**

Исследуемые группы	До пахитены	Пахитена	Диплотена	М I, II	Сперматиды	В том числе нерасхождение	Х-клетки	Индекс НПК
ВПГ/ЦМВ-, $n = 25$	3,3	0	0,43	0	86,5	24,5	7,6	8,28
ЦМВ+, $n = 20$	2,55	0	0	0	79,5	24,05	16,2*	5,6
ЦМВ+, высокая вирусная нагрузка, $n = 15$	2,90	0	0	0	78,3*	20	16,4*	5,9

\* Указанный показатель статистически значимо отличается от соответствующего параметра в группе ВПГ/ЦМВ-отрицательных пациентов ( $p < 0,05$ , критерий Манна – Уитни).

*Примечание.* Обозначения те же, что в табл. 58.

Снижение количества сперматид у пациентов с ГВИ позволяет предположить, что под влиянием вируса происходит гибель или замедление развития на этапе спермиогенеза. Нельзя также исключить влияния ГВ на предшествующие стадии развития половых клеток — у пациентов с высокой вирусной нагрузкой по ВПГ показано снижение числа сперматоцитов I на стадии диплотены. Значительное увеличение количества неидентифицируемых клеток в эякуляте бесплодных мужчин с ГВИ отражает дегенеративные процессы в популяции половых клеток. Полученные результаты согласуются с данными К. Н. Wu и соавт. (2007), которые описывают в эякуляте, инфицированном ВПГ и ЦМВ, увеличение числа НПК с признаками дегенерации: пикнотичными ядрами, вакуолизацией хроматина, нарушениями целостности ядерной оболочки, наличием телец апоптоза.

**Изучение влияния герпесвирусов на сперматогенез на экспериментальных моделях.** Для изучения роли различных факторов, влияющих на сперматогенез, широко используются экспериментальные модели: клеточные и органнотипы культуры; лабораторные, в том числе трансгенные, животные.

При культивировании ВПГ со сперматозоидами *in vitro* не было выявлено влияния вируса на качество спермы при рутинном подсчете спермограммы (Pallier C. [et al.], 2002). Однако использование компьютерной методики подсчета клеток позволило выявить снижение количества подвижных сперматозоидов при культивировании с ВПГ по сравнению с контрольной группой (57,2 против 64 %). Кроме того, в присутствии вируса было показано увеличение значений таких специальных показателей, как скорость циркулярного

движения, средняя амплитуда латерального отклонения головки, линейное ускорение, а также снижение процента линейности. Воздействия ЦМВ на сперматозоиды в аналогичном эксперименте не выявлено (Pallier C. [et al.], 2002).

Эксперименты на химерных животных позволили исследователям раскрыть некоторые молекулярные механизмы влияния ВПГ на сперматогенез. У трансгенных мышей со встроенным геном тимидинкиназы ВПГ-1 (HSV-1-*tk*) были выявлены нарушения фертильности у самцов. При этом показано, что в семенниках на фоне повышенной экспрессии HSV-1-*tk* происходит нарушение процесса созревания мужских половых клеток, появляются акросомные aberrации, а также структурные аномалии шейки и жгутика сперматозоида. В одном из исследований экспрессию HSV-1-*tk* наблюдали сразу после завершения мейоза на ранних стадиях спермиогенеза, а накопление тимидинкиназы — в круглых сперматидях (Braun R. E. [et al.], 1990).

В 2009 г. было показано, что тимидинкиназа ВПГ-1 вызывает апоптоз клеток сперматогенеза, находящихся на различных стадиях дифференцировки: сперматогониев, сперматоцитов, сперматид. При этом с возрастом отмечали постепенную гибель сперматогенного эпителия. У 3-месячных трансгенных мышей при сохранности сперматогониев и сперматоцитов наблюдали резкое снижение числа сперматид и присутствие большого числа дегенерирующих половых клеток и аномальных сперматозоидов; у 6-месячных мышей были выявлены значительные дегенеративные изменения клеток всех стадий сперматогенеза, а у 12-месячных мышей — тотальная гибель половых клеток. Однако иммуногистохимический анализ позволил выявить тимидинкиназу ВПГ-1 только в круглых сперматидях, но не в других клетках семенника, что позволило авторам сделать вывод, что нарушения сперматогенеза, вызванные эктопической экспрессией HSV-1-*tk*, происходят на этапе круглых сперматид. Предположительно, вследствие ферментативной активности тимидинкиназы, накапливающейся в цитоплазме сперматид, происходит истощение запасов АТФ, необходимых для дальнейшего созревания половых клеток, что и лежит в основе нарушения фертильности у трансгенных мышей (Caia L.-Y. [et al.], 2009).

Видоспецифичность ЦМВ является серьезным препятствием на пути изучения влияния вируса на сперматогенез, поскольку не позволяет моделировать процессы, происходящие в организме человека, на лабораторных животных. В 2010 г. удалось разработать модель герпетической и ЦМВ-инфекции *in vitro* на органной культуре яичка человека из операционного материала, полученного от пациентов с раком предстательной железы после выполнения радикальной простатэктомии с орхэктомией.



Зараженные и интактные фрагменты яичка культивировали *in vitro* и изучали морфологию культуры в динамике. Для количественной оценки морфологических изменений рассчитывали индекс сперматогенеза (ИС) — показатель, характеризующий численность и структуру популяции половых клеток. Снижение ИС в незараженной органической культуре в течение 16 дней составило менее 4 % (с 3,32 до 3,19). Ультраструктурный анализ показал, что архитектура органа и морфология половых клеток позволяют изучать *in vitro* процессы, происходящие в яичке, в течение, по крайней мере, двух недель.

Сравнение ИС в зараженной и интактной культуре позволило выявить гаметотоксический эффект ВПГ: на 16-й день ИС составил 2,67 против 3,19 ( $p < 0,05$ ). Морфологические изменения, вызванные ЦМВ, оказались менее выраженными: на 16-й день инфекции ИС в зараженной и интактной культуре составил соответственно 2,99 и 3,19 ( $p < 0,05$ ).

Для выявления стадий развития половых клеток, подверженных вирусному воздействию, рассчитывали количество жизнеспособных сперматогониев, сперматозидов, ранних и средних сперматид, а также сперматозоидов в динамике инфекции относительно исходной популяции половых клеток. Результаты количественного анализа половых клеток в зараженной ГВ и контрольной культуре на 7-й и 14-й дни культивирования представлены на рис. 13 и рис. 14.

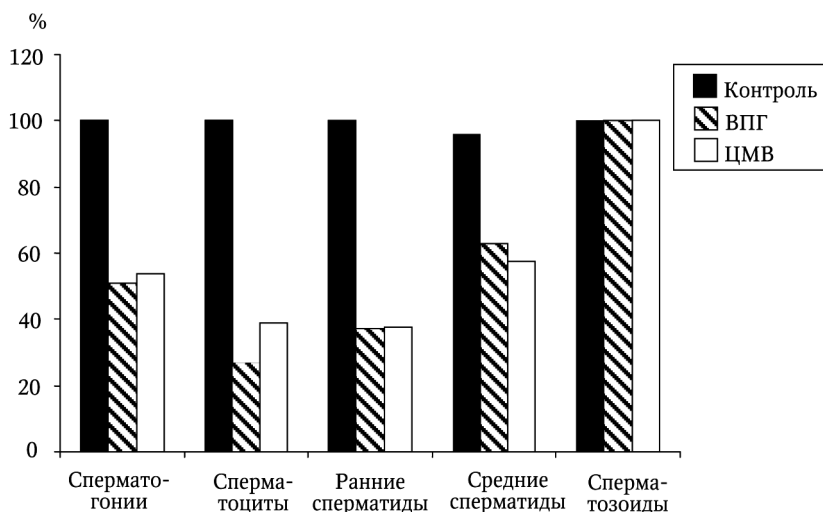


Рис. 13. Изменение количества половых клеток на 7-й день культивирования фрагментов яичка

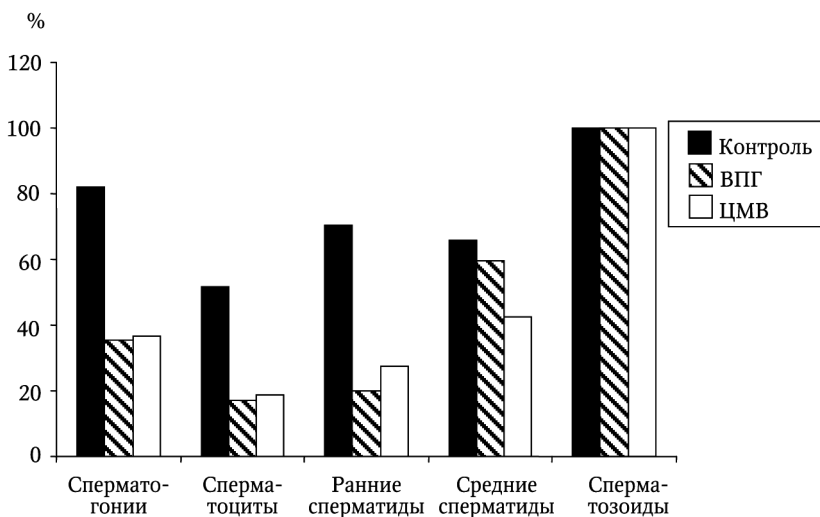


Рис. 14. Изменение количества половых клеток на 14-й день культивирования фрагментов яичка

Как видно из рис. 13, на 7-й день культивирования выявлено снижение численности популяции сперматогониев, сперматоцитов, ранних и средних сперматид ( $p < 0,05$ ) во фрагментах яичка, зараженных как ВПГ, так и ЦМВ, по сравнению с интактной культурой. На 14-й день культивирования *in vitro* наблюдали снижение численности популяции половых клеток в контрольных и зараженных образцах, что связано с воздействием условий культивирования (см. рис. 14). Снижение численности сперматогониев, сперматоцитов и сперматид на 14-й день в культуре были более выраженными ( $p < 0,05$ ) во фрагментах органа, инфицированных ГВ, по сравнению с контролем.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что при ГВИ яичка происходит гибель клеток-предшественников сперматозоидов — сперматогониев, сперматоцитов, сперматид. При этом наиболее чувствительными оказываются клетки, находящиеся в мейозе — сперматоциты — и образующиеся в результате мейотического деления ранних стадий спермиогенеза — ранние сперматиды. Представленные результаты согласуются с данными количественного кариологического исследования, при котором выявляли снижение в эякуляте сперматоцитов и сперматид в присутствии ГВ (см. табл. 45, 46). Обращает на себя внимание 100 %-я сохранность сперматозоидов в инфицированной культуре. По всей видимости, патологические из-

менения, приводящие к нарушению фертильности у мужчин, происходят в яичке до формирования зрелых половых клеток.

Таким образом, в совокупности данные о высокой частоте выявления ВПГ в эякуляте мужчин с бесплодием, ухудшении показателей качества спермы, изменении состава популяции НПК у ВПГ-инфицированных лиц, а также о гаметотоксическом воздействии вируса в экспериментальных модельных системах указывают на то, что ВПГ играет определенную патогенетическую роль в формировании мужского бесплодия. Вопрос об этиологической роли ЦМВ в развитии бесплодия у мужчин остается спорным. С одной стороны, описаны нарушения в составе популяции половых клеток как методом количественного кариологического анализа в эякуляте ЦМВ-инфицированных мужчин, так и на модели ЦМВ-инфекции яичка *in vitro*. С другой стороны, большинство исследователей указывают на отсутствие воздействия вируса на основные показатели спермограммы. Учитывая относительно низкую частоту выявления ЦМВ в эякуляте, необходимо проведение более масштабных исследований для установления роли ЦМВ в развитии бесплодия у мужчин.

О роли ГВ в развитии нарушений фертильности у мужчин косвенно свидетельствуют также данные об эффективности терапии *ex juvantibus*. Сообщалось о наступлении беременности у трех ранее бесплодных пар после прохождения партнером курса противовирусной терапии (Kotronias D. [et al.], 1998). Другие авторы описывают эффективность лечения ацикловиром у 5 из 12 бесплодных пар (Kundsinn R. B. [et al.], 1987).

Установление связи между герпесвирусным инфицированием эякулята и бесплодием у мужчин указывает на необходимость включения исследования на маркеры ГВ (ПЦР, БКМ) в алгоритм диагностики мужского бесплодия. Этиологическая расшифровка диагноза открывает перспективы использования специфической противовирусной терапии в лечении данных пациентов.

### **7.1.2. Роль мужского фактора в вертикальной передаче герпесвирусов**

Помимо влияния на фертильность, выявление ГВ в эякуляте ставит перед исследователями ряд других вопросов: как вирус попадает в эякулят; может ли он находиться внутри мужских гамет; возможно ли оплодотворение яйцеклетки инфицированным сперматозоидом; как влияет ГВИ мужских гамет на течение беременности. Обсуждению перечисленных проблем посвящен данный подраздел.

**Внутригаметная герпесвирусная инфекция.** Известно, что ВПГ и ЦМВ передаются половым путем и могут реплицироваться

в эпителиальных клетках уrogenитального тракта. Кроме того, ВПГ и ЦМВ обнаружены в эпидидимисе, простате, семенных пузырьках — органах, принимающих участие в формировании семенной жидкости. Репликация ГВ в указанных органах может быть источником накопления вирусов в эякуляте, в составе внеклеточной фракции.

Возможность внутригаметной ГВИ остается предметом научной полемики. В нескольких независимых исследованиях показано, что инкубация сперматозоидов человека с ВПГ и ЦМВ *in vitro* не приводит к проникновению вируса в клетку (Deture F. A. [et al.], 1978; Pallier C., 2002). Однако в последнее время накапливаются данные о выявлении маркеров ГВ в мужских гаметех *ex vivo*. В сперматозоидах из эякулята обследованных мужчин выявляют ДНК ВПГ и ЦМВ методом ПЦР (Климова Р. Р. [и др.], 2010), ПЦР *in situ* (Науменко В. А. [и др.], 2010), ДНК-гибридизации *in situ* (Kotronias D., 1998). Есть сообщения об обнаружении в сперматозоидах антигенов ГВ (Бочарова Е. Н. [и др.], 2006; Брагина Е. Е. [и др.], 2000), а также инфекционной активности ВПГ и ЦМВ (Климова Р. Р. [и др.], 2010). Методом электронной микроскопии в цитоплазматической капле сперматозоидов обнаружены вирусоподобные частицы, морфологически идентичные нуклеокапсидам ГВ (Брагина Е. Е. [и др.], 2000).

Для разрешения указанного противоречия была предложена гипотеза, согласно которой ГВ попадают в гаметы на этапе пролиферации и дифференцировки половых клеток в яичке (Брагина Е. Е. [и др.], 2000). Действительно, в ряде работ описывают выявление в мужских гонадах маркеров ВПГ и ЦМВ, однако мнения исследователей относительно клеток-мишеней вирусов расходятся. В некоторых работах показано присутствие ГВ в клетках герминативного эпителия — сперматоцитах (Gribencha S. V. [et al.], 2007), сперматидеях (Baskar J. F. [et al.], 1983), сперматозоидах (Gribencha S. V. [et al.], 2007). Другие авторы указывают на то, что источником репликации ГВ в яичке служат соматические клетки: Лейдига (Baskar J. F. [et al.], 1983), перитубулярные и эндотелиальные клетки интерстиция (Tebourbi L. [et al.], 2001).

С целью изучения взаимодействия ГВ с мужскими половыми клетками разработана модель ВПГ- и ЦМВ-инфекции яичка *in vitro*, позволяющая изучать инфекционный процесс на протяжении 16 дней. Иммуногистохимическая окраска препаратов органной культуры яичка, зараженной ВПГ, позволила выявить вирусные антигены в клетках Лейдига, перитубулярных клетках и ранних сперматидеях на 4-й день после инфицирования. На 8-й день культивирования инфицированными оказались также сперматогонии и сперматоциты, к 14-му дню после заражения были выявлены единичные сперматозоиды, содержащие антигены ВПГ.

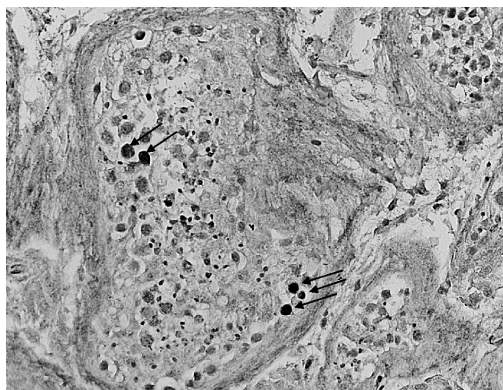


Рис. 15. Выявление антигенов ЦМВ в органной культуре яичка на 16-й день инфекции (стрелками указаны клетки, содержащие антигены ЦМВ. Увеличение  $\times 400$ )

При изучении ЦМВИ яичек на первой неделе культивирования вирусные антигены выявляли в фибробластах, перитубулярных клетках и единичных сперматидях. На 8-й день в культуре были выявлены инфицированные сперматогонии и сперматоциты, а к 16-му дню — единичные сперматозоиды, содержащие антигены ЦМВ (рис. 15).

Полученные результаты были подтверждены при ультраструктурном исследовании зараженных фрагментов. На первой неделе инфекции вирусные частицы с характерной для *Herpesviridae* морфологией выявляли в клетках интерстиция, сперматогониях, сперматоцитах, сперматидях. При этом выявляли как полноценные вирионы, содержащие капсиды типа С, так и большое количество дефектных вирусных частиц — капсиды типа А и В, плотные тельца (рис. 16).

Отсутствие вируса в зрелых половых клетках на ранних сроках культивирования подтверждает данные об их невосприимчивости к ГВ. Исключительно важным представляется выявление ВПГ и ЦМВ в сперматозоидах на поздних сроках инфекции. У человека для образования сперматозоидов из ранних сперматид требуется около 2 нед. Наличие маркеров вируса в сперматидях с 4-го дня инфекции позволяет предположить, что инфицированные клетки продолжают спермиогенез, что к 16-му дню приводит к формированию сперматозоидов, содержащих вирус. Следует отметить, что количество вирусных частиц в клетках интерстиция значительно превышает вирусную нагрузку в половых клетках. Возможно, относительно низкий уровень репликации ГВ в герминативных клетках позволяет им завершить последующие этапы сперматогенеза.

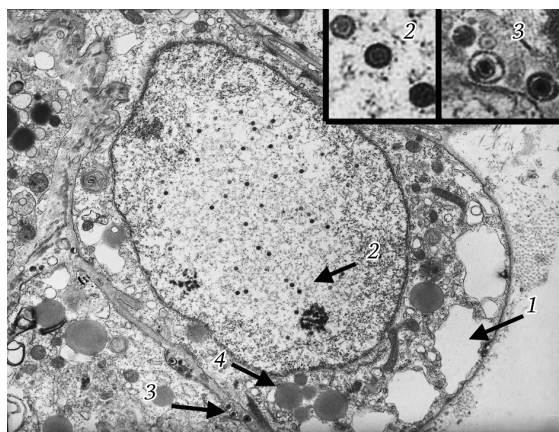


Рис. 16. Сперматида, инфицированная ВПГ на 16-й день культивирования *in vitro*:

1 — акросома; 2 — капсиды ВПГ в ядре сперматиды; 3 — полные вирионы в межклеточном пространстве; 4 — электронно-плотные тельца (метод ультратонких срезов). Увеличение  $\times 6000$ , вставка —  $\times 30\,000$ )

Изучение взаимодействия вируса с мужскими половыми клетками позволяет не только исследовать патогенетические механизмы, лежащие в основе нарушения фертильности у мужчин с ГВИ сперматозоидов, но и разработать рекомендации по лечению таких пациентов. Поскольку сперматогонии — стволовые клетки сперматогенеза — являются чувствительными к ВПГ, полную элиминацию вируса из эякулята следует ожидать через 74–76 дней после окончания курса противовирусной терапии — время, необходимое для созревания сперматозоидов из потенциально инфицированного сперматогония.

#### **Выявление герпесвирусов в подвижных сперматозоидах.**

Выявление ГВ в мужских гаметах ставит вопрос о роли сперматозоидов в вертикальной передаче инфекции. Возможность внутригаметной инфекции описана для целого ряда других вирусов: ВПЧ, ВГВ, ВГС, ВИЧ. Особую актуальность проблема вирусной контаминации сперматозоидов обрела с развитием ВРТ: экстракорпорально-го оплодотворения (ЭКО), инъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ), инсеминация донорской спермой. Для очистки мужских гамет от инфекционных агентов из эякулята выделяют и отмывают фракцию подвижных сперматозоидов. В связи с этим представляется актуальной задача изучения вирусных маркеров в отмытых сперматозоидах подвижной фракции — клетках, которые в подавляющем большинстве случаев имеют нормальную морфологию и могут участвовать в оплодотворении.

В проведенном исследовании показано присутствие во фракции подвижных сперматозоидов как вирусной ДНК, так и инфекционной активности ВПГ и ЦМВ (см. табл. 54, 55). Для изучения эффективности отмывки ГВ проводили сравнение вирусной нагрузки в целом эякуляте и в соответствующей фракции подвижных сперматозоидов. Снижение вирусной нагрузки после отмывки отмечали только в 50 % ВПГ-положительных и в 70 % ЦМВ-положительных образцов. Низкая эффективность отмывки в элиминации ГВ свидетельствует о том, что используемые методы не обеспечивают отбраковку инфицированных гамет. Использование ПЦР *in situ* позволяет визуализировать вирусную ДНК в мужских гаметах в виде метки и оценить количество сперматозоидов, пораженных вирусом (рис. 17). Доля ВПГ-инфицированных сперматозоидов в образцах составляла от 0,5 до 3,2 % (в среднем 1,5 %) от общего числа гамет. В пробах, содержащих ЦМВ, пораженными оказались от 0,25 до 15 % (в среднем 1 %) сперматозоидов. Как следует из полученных результатов, большая часть подвижных сперматозоидов в инфицированном эякуляте свободна от вируса. По всей видимости, вероятность оплодотворения яйцеклетки инфицированным сперматозоидом, которую можно соотнести с долей зараженных гамет, в среднем составляет 1–1,5 %.

Следует отметить, что выявляли ГВ в подвижных сперматозоидах как у пациентов с нарушением фертильности, так и у здоровых мужчин, в том числе доноров спермы. На присутствие ГВ в образцах

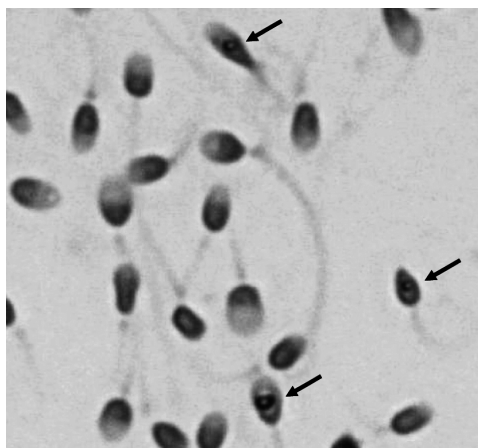


Рис. 17. Выявление ДНК ВПГ в подвижных сперматозоидах методом ПЦР *in situ* (увеличение  $\times 1000$ . Стрелками указаны гаметы, содержащие ДНК ВПГ)



донорской спермы указывают и другие исследователи (Bresson J. L. [et al.], 2003; Mansat A. [et al.], 1997).

В свете накопленных данных о внутригаметной локализации ГВ, ухудшение функциональных и морфологических характеристик сперматозоидов представляется механизмом естественного отбора, не позволяющим инфицированному сперматозоиду оплодотворить яйцеклетку. Выявление ГВ в подвижных сперматозоидах ставит под сомнение эффективность указанного защитного механизма. Является ли сохранение нормальных функциональных и морфологических характеристик инфицированных гамет достаточным для оплодотворения или вертикальной передаче вируса препятствуют иные селективные механизмы — этот вопрос остается открытым.

**Возможность оплодотворения яйцеклетки инфицированным сперматозоидом.** Один из подходов к исследованию указанной проблемы состоит в разработке животных моделей инфицирования яйцеклетки при оплодотворении. Р. А. Neighbour [et al.] (1978) при инкубации ооцитов и сперматозоидов с мышинным ЦМВ *in vitro* наблюдали присутствие неинфекционных вирусных частиц в перивителиновом пространстве. Учтя, что *zona pellucida* защищает ооцит от проникновения вирусов, авторы предположили, что вирус проникает в яйцеклетку вместе со сперматозоидом. Показана контаминация эмбрионов коровы, полученных *in vitro*, ГВ коров и вирусом диареи коров при использовании инфицированных сперматозоидов (Wrathall A. E. [et al.], 2006).

При использовании другого способа заражения — микроинъекции ДНК мышинного ЦМВ в мужской пронуклеус зиготы мыши — J. F. Baskar и соавт. (1993) наблюдали уменьшение размеров плаценты, а также задержку и аномалии развития плода. Наличие ДНК мышинного ЦМВ в тканях плода было показано методом ПЦР и ДНК-гибридизации. Заражение эмбриона при инъекции вирусной ДНК в мужской пронуклеус имеет важное клиническое значение, так как указывает на возможность заражения яйцеклетки при проведении ИКСИ.

Другие авторы при инъекции мышинного ЦМВ в мужской пронуклеус зиготы мышей выявляли вирусную ДНК до формирования бластоцисты у 56 % эмбрионов, однако при формировании плода ДНК исчезала, заражение вирусом не влияло на выживаемость эмбрионов и не вызывало признаков ЦМВ-инфекции у потомства (Tebourbi L. [et al.], 2001).

Другой подход к изучению возможности вертикальной передачи ГВ связан с вирусологическим исследованием эякулята мужчин, жены которых страдают привычным невынашиванием беременности, то есть имеют в анамнезе два и более самопроизвольных аборта при

естественном оплодотворении или использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Известно, что спонтанное прерывание беременности является одним из осложнений ВПГ-инфекции и ЦМВ-инфекции. Установление корреляции между присутствием ГВ в эякуляте мужчин и эпизодами невынашивания беременности у их жен может служить косвенным подтверждением возможности вертикальной передачи ГВ.

В препаратах, полученных из эмбрионального материала после спонтанных аборт, ВПГ выявляли в 59 % случаев, в то время как инфицирование матерей составляло 20 %, что позволяет предположить: не только женский, но и мужской фактор вносит вклад в спонтанное прерывание беременности. Описано выделение идентичного типа ВПГ в эякуляте отцов и в абортивном материале при повторяющихся спонтанных абортах (Kulcsar G., 1991).

Е. А. Uzal [et al.] (2005), исследуя вспышку спонтанных аборт в нескольких стадах коз (100 аборт из 300 беременностей) и одновременно язвенные поститы у самцов, выявили ВПГ в тканях плода и антитела к вирусу герпеса у самцов.

Проведено обследование мужчин, жены которых обращались по поводу невынашивания беременности. В подвижных сперматозоидах выявили инфекционно активный ВПГ в 18 % случаев, вирусную ДНК — у 21 % мужчин. ДНК ЦМВ у данных пациентов встречалась в 11,1 % случаев, инфекционно активный ЦМВ в подвижных сперматозоидах не был обнаружен. При этом не было выявлено различий в частоте обнаружения вирусных маркеров у мужчин, жены которых страдали повторными спонтанными абортами, по сравнению с мужчинами контрольной группы. Несколько независимых исследований подтверждают отсутствие зависимости между ВПГ- и ЦМВ-инфицированием сперматозоидов и эффективностью результатов естественного оплодотворения и ЭКО (Courtot A. M. [et al.], 2004).

В то же время ряд авторов указывают на наличие связи между ГВИ гамет и спонтанным прерыванием беременности. При помощи НРИФ выявлены аденовирусы и ВПГ в эякуляте мужчин, являющихся партнерами женщин с повторяющимися абортами. ВПГ и аденовирус также были выделены в культуре клеток из эякулята 40 % таких пациентов. В группе пациентов, у жен которых в анамнезе отмечали спонтанное прерывание беременности при помощи НРИФ и (или) БКМ, инфицирование сперматозоидов ВПГ выявлено у 29 из 36 (81 %) пациентов. При электронно-микроскопическом исследовании в сперматозоидах пациентов этой группы в 68 % случаев выявлены капсиды, идентичные ГВ. В группе сравнения доля мужчин с инфицированными сперматозоидами оказалась меньше и составила 55 % ( $p < 0,05$ ); вирусные капсиды в сперматозоидах этих

пациентов не обнаружены (Бочарова Е. Н. [и др.], 2006). Таким образом, несмотря на отсутствие единого мнения в вопросе о риске оплодотворения яйцеклетки инфицированным сперматозоидом, большинство авторов указывают на существование такой возможности.

В заключение отметим, что данные о ГВИ внутри гамет и подвижных сперматозоидов предполагают участие мужского фактора в вертикальной передаче инфекции. Указанная гипотеза находит подтверждение как при экспериментальном моделировании на животных, так и при изучении корреляции между ГВИ сперматозоидов и спонтанными абортами в браке.

Рекомендации национальных андрологических сообществ отражают озабоченность специалистов проблемой вертикальной передачи ГВ с эякулятом. Так, во Франции недавно перенесенная первичная ЦМВ-инфекция является критерием отбраковки доноров спермы. Американское общество андрологов рекомендует исследовать всех кандидатов на донорство на наличие антител к ЦМВ и использовать сперму серопозитивных доноров только для оплодотворения серопозитивных пациентов. Британские андрологи предъявляют более строгие требования к отбору потенциальных доноров спермы — отсутствие антител к ЦМВ является обязательным условием для участия в программе инсеминации. При этом проводят 6-месячную карантинизацию эякулята, позволяющую выявить сероконверсию у доноров, не имеющих антител к ЦМВ на момент обследования.

Существующие рекомендации, направленные на снижение риска вертикальной передачи ГВ со сперматозоидами, базируются на серологическом статусе обследуемых мужчин. Однако ряд исследований свидетельствует об отсутствии строгой зависимости между серологическим статусом пациента и выявлением вируса в эякуляте. Так, при отсутствии ЦМВ в эякуляте в сыворотке обследованных мужчин обнаружены антитела класса IgG — в 34,5 %, IgM — в 0,7 % случаев. И, наоборот, у мужчин, в эякуляте которых обнаружен вирус, IgG выявлен лишь в 50 % случаев, IgM не выявлен в крови ни одного из пациентов (Eggert-Kruse W. [et al.], 2009). На наш взгляд, для предотвращения вертикальной передачи ГВ при использовании ВРТ или при естественном планировании беременности необходима разработка алгоритма диагностики ГВИ гамет с использованием нескольких методов выявления вирусов в эякуляте (БКМ, ПЦР).

### *7.1.3. Герпесвирусы и женское бесплодие*

**Частота встречаемости герпесвирусов в женском половом тракте.** О присутствии ГВ в различных органах полового тракта женщин при бесплодии сообщается во многих работах. Приведем

некоторые данные. Изучение состава микрофлоры верхних и нижних отделов репродуктивного тракта 145 женщин с бесплодием (трубно-перитонеальная стерильность) было выполнено путем анализа биопсийного материала, полученного лапароскопически. Биопсийный материал исследовали гистологическими методами и с помощью ПЦР. Помимо бактерий, у 34,3 % женщин в цервикальном канале, в эндометрии, в яичнике и в перитонеальной жидкости были выявлены ВПГ-1 и ВПГ-2 и у 38,5 % женщин — ЦМВ. Отмечено, что в яичнике чаще встречались ВПГ-1 и ВПГ-2.

Сходные данные были получены другими авторами при обследовании 63 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. В цервикальном канале ГВ наряду с другими патогенами были обнаружены в 30,1 % случаев, в верхних отделах репродуктивной системы ВПГ-1 и ВПГ-2 были определены у 46 %, ЦМВ — у 28,6 % женщин. Был сделан вывод о том, что воспалительные изменения в репродуктивных органах женщин с бесплодием являются следствием хронической ГВИ.

При обследовании 250 бесплодных семейных пар практически у всех женщин (98,9 %) были обнаружены анти-ЦМВ IgG (Yang Y. S. [et al.], 1995). ЦМВ выявляли методом дот-блот гибридизации ДНК в цервикальном материале. ДНК ЦМВ обнаружили в 33,7 % цервикальных образцов. Установили также, что уровень выделения ЦМВ в одновременно исследуемых женских и мужских материалах был высоким и составлял 15,9 %. О присутствии ГВ в клетках хориона, эндометрия, а также в абортивном материале с частотой свыше 30 % сообщали Н. Ю. Владимирова и соавт. (2001). Высокая инфицированность ГВ женщин с бесплодием нашла подтверждение в работе, авторы которой изучали ДНК семи из восьми известных ГВ человека (ВПГ-1, ВПГ-2, ВВО-ОГ, ЦМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8) (Thomas D. [et al.], 2004). ПЦР выявила ДНК ГВ в периферической крови 27 из 42 женщин с бесплодием (64,3 %).

Необходимо отметить, что частота смешанных инфекций с участием ВПГ как вирус-вирусной природы, так и бактериально-вирусной природы, у бесплодных женщин выше, чем у фертильных (Yang Y. S., 1995). Для сравнения можно привести данные обследования 1262 женщин репродуктивного возраста, у которых не было обнаружено клинических признаков ГГ. Частота выявления ВПГ в шейке матки культуральным методом составила 5,2 %, что в 5–10 раз ниже, чем у бесплодных женщин. Детальное обследование шейки матки показало, что бессимптомное выделение ВПГ у этих женщин не оказывает негативного влияния на качество слизистой шейки матки. Обнаружение ЦМВ в эндоцервикальном материале субфертильных женщин также не ассоциировалось с поврежде-

ниями слизистой шейки матки (Eggert-Kruse W. [et al.], 2009). Эти данные ставят под сомнение роль ГВИ в бесплодии. Важно отметить, что у большинства женщин с бесплодием отсутствовали клинические проявления ГВИ. Проведя обследование 4090 женщин в Дели (Индия), специалисты констатировали, что многие женщины, обратившиеся в лечебные учреждения с проблемами репродуктивного здоровья, не знали, что они инфицированы. Очевидно, что такая проблема существует не только в Индии. В связи с этим особый интерес представляют данные о заболеваниях органов репродуктивной системы при бессимптомных формах ГВИ.

**Связь бессимптомной герпесвирусной инфекции с бесплодием.** Нередко встречаются сообщения о воспалениях влагалища и шейки матки ВПГ-этиологии. Диагнозы вагинит и цервицит были поставлены после лабораторного подтверждения воспалительных заболеваний при бессимптомном выделении ВПГ (Ross S. E. [et al.], 2009) и ЦМВ (Hunt J. L. [et al.], 1998). При бессимптомной ВПГ-инфекции наблюдали также воспаление фаллопиевых труб. Эндометриты ВПГ-этиологии встречаются нечасто, но эти заболевания очень опасны и могут вызвать гибель женщины и плода. При изучении биопсийного материала, содержащего клетки эндометрия, D. A. Duncan [et al.] (1989) наблюдали некрозы железистого эпителия и стромальных клеток. В некоторых из них были обнаружены внутриядерные включения, характерные для ВПГ. ВПГ-инфекция была подтверждена выделением вируса в культуре, а также иммуногистохимически — обнаружением антигена ВПГ, и с помощью ультраструктурного анализа — выявлением в клетках эндометрия вирусных частиц.

**Негативное влияние герпесвирусов на ранние стадии репродукции человека.** Роль ГВ на ранних стадиях репродукции человека изучена недостаточно. Это связано с тем, что получение прямых данных о действии инфекционных агентов на оогенез, дробление и имплантацию эмбриона человека по понятным причинам затруднено. В связи с этим основные сведения были получены в экспериментах на животных.

J. S. Burgos [et al.] (2005) заражали мышей ВПГ-1 и изучали распределение вируса в разных органах. Оказалось, что у самок вирус накапливался более эффективно, чем у самцов, особенно в мозге и в гонадах. Эти данные были подтверждены путем иммуногистохимического исследования.

Н. В. Шевлягина и соавт. (2008) заражали взрослых морских свинок интравагинально ВПГ-2 и изучали морфологию яичников в латентной фазе и при обострении ВПГ-инфекции. Было установлено, что под действием вируса происходили морфофункциональные

изменения в фолликулах яичника на всех стадиях фолликулогенеза, а также в строении органа.

Высказываются сомнения в возможности вирусного инфицирования ооцитов. Результаты изучения поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) показало принципиальную возможность присутствия этого вирусного маркера в ооцитах женщин — бессимптомных носителей вируса. Для этого были получены биопсийные образцы яичников во время кесарева сечения и проведено иммуногистохимическое исследование HBsAg в половых клетках органа. В яйцеклетках, экспериментально инфицированных бычьим герпесвирусом типа 5 (BoHV-5), была детектирована вирусная ДНК методом ПЦР. Локализация в женских гаметах была установлена также методом гибридизации *in situ*. В этих опытах С. Silva-Frade [et al.] (2010) установили, что уровни оплодотворения и дробления инфицированных яйцеклеток *in vitro* были ниже по сравнению с неинфицированными половыми клетками.

С развитием ВРТ стало возможным исследовать материалы от человека: анализируя фолликулярную жидкость (ФЖ), определяют биологические составляющие микроокружения фолликулов с яйцеклетками, находящимися на разных стадиях оогенеза. Это позволяет оценить роль патогенов, которые могут влиять на созревание фолликула и ооцита, а также на имплантацию и наступление беременности. Такой подход использовали А. Г. Абдулмеджидова и соавт. (2007), выполняя исследование, задачами которого были:

1) определение частоты встречаемости ВПГ в составе ФЖ и в эякуляте у пациентов, проходивших лечение бесплодия ЭКО;

2) сопоставление данных об инфицированности ФЖ и эякулята с результатами ВРТ, которые оценивались по наступлению беременности.

Показаниями к проведению ЭКО явилось первичное или вторичное бесплодие, обусловленное трубно-перитонеальным фактором, а также бесплодие неясной этиологии (идиопатическое). Возраст женщин составлял в среднем  $33,3 \pm 5,4$  года. На наличие ВПГ исследовали 64 образца цельного эякулята, 168 образцов сперматозоидов из выделенной фракции активно-подвижных мужских половых клеток и 104 образца ФЖ. Ни у одного из обследованных пациентов в анамнезе не было клинического эпизода ВПГ-инфекции. Результаты исследования соскоба из цервикального канала методом ПЦР у изученных пациенток были отрицательными, однако инфекционно активный вирус выявляли у 18 % женщин. Для выявления инфекционной активности ВПГ в цельном эякуляте, в отмытых сперматозоидах и в ФЖ использовали БКМ. Инфекционно активный вирус в цельном эякуляте был выявлен у 31 % обследованных,

во фракции активно подвижных сперматозоидов — у 14 % из них, в ФЖ — у 18 % пациенток.

Представляют интерес результаты изучения ФЖ пациенток. При инфицированной ФЖ беременность наступила у 5 пациенток из 19 (26 %). При этом у 2 пациенток из 5 беременность прервалась до 6 нед. развития. При отсутствии ВПГ в составе ФЖ частота наступления беременности составила 34 %, в том числе одна беременность не развивалась. Таким образом, у ВПГ-положительных женщин нормально развивающуюся беременность наблюдали в два раза реже (у 3 из 19 пациенток, т. е. в 16 % случаев), чем у пациенток, у которых вирус в ФЖ обнаружен не был (у 28 из 85 пациенток, т. е. в 33 % случаев). Пациенткам данной группы (104 женщины) были перенесены 242 эмбриона. Способность к имплантации эмбрионов среди ВПГ-положительных пациенток была более чем в два раза ниже по сравнению с женщинами, у которых вирус не был обнаружен: 7,5 % и 19,8 % соответственно. Следовательно, инфицирование женской репродуктивной системы ВПГ при бессимптомно протекающей форме инфекции снижает частоту наступления беременности при использовании ВРТ у бесплодных пар.

Обнаружение ВПГ в ФЖ может свидетельствовать об инфицированности фолликулярных клеток и других клеток и тканей женской репродуктивной системы. Известно, что состав ФЖ, содержащей гормоны и другие биологически активные вещества, необходимые для созревания женской половой клетки, может влиять на качество ооцитов, однако присутствие ВПГ в ФЖ не может служить доказательством инфицированности яйцеклетки. Для этого необходимы специальные исследования. Один из таких экспериментов был проведен на животных. Использовали ооциты телок, персистентно инфицированных бычьим вирусом диареи (BVDV) — представителем пестивирусов из семейства тогавирусов. Ооциты оплодотворяли *in vitro* и культивировали в среде, не содержащей вируса. Контролем служили ооциты от незараженных животных. В среде культивирования, а также в 65 % дегенерировавших яйцеклеток обнаружили инфекционный вирус. Ни одна из оплодотворенных яйцеклеток от инфицированных коров не развивалась, и эмбрионы, которые можно было бы переносить в организм коровы-производителя, не были получены.

В ооците, несомненно, присутствуют многие механизмы защиты от вирусов. Один из них предположили молекулярные биологи, изучавшие гены, специфически экспрессируемые в яичнике. Ими идентифицирован гомолог фермента 2,5'-олигоаденилат синтетаза (OAS1A) — белка системы ИФН, который синтезируется во многих соматических клетках; его назвали OAS1D. Экспрессия этого белка



определена преимущественно в цитоплазме растущих ооцитов и ранних эмбрионов. Авторы высказали предположение, что OAS1D взаимодействует с OAS1A и тем самым подавляет индуцируемое белками системы ИФН разрушение клеток, находящихся в процессе оогенеза и раннего эмбрионального развития. Однако, как показали данные, рассмотренные выше защитные механизмы не всегда срабатывают и, как будет ясно из приведенных ниже результатов, при определенных условиях могут оказывать негативное влияние на репродукцию.

**Механизмы нарушения имплантации при герпесвирусных инфекциях.** Одним из важнейших процессов, необходимых для наступления беременности, является имплантация эмбриона. Успешная имплантация происходит в результате взаимодействия подготовленного для этого эндометрия и бластоцисты и в большинстве случаев определяет наступление беременности. В последнее время стало очевидно, что данный процесс нередко нарушается при бесплодии. Повреждение этого сложного и многостадийного процесса может происходить по многим причинам, среди которых можно выделить инфекционные заболевания. Парадокс имплантации в эндометрий заключается в том, что, с одной стороны, нужно принимать полуаллогенную плаценту, с другой — защищать зародыш от патогенов. Известно, что децидуальная ткань действительно может выполнять защитные функции, она обладает высокой фагоцитарной активностью и способна лизировать микроорганизмы и инактивировать их токсины. Сложнее бороться с вирусными инфекциями. Это относится к хронической воспалительной реакции в эндометрии, которую индуцируют такие патогены, как ГВ. О том, что бессимптомная инфекция эндометрия может приводить к нарушению процесса имплантации, сообщали R. Romero [et al.] (2004). Препятствовать имплантации могут вирусные антигены, экспрессированные на поверхности зараженных клеток, в инфицированном эндометрии и находящиеся в полости матки. В последнее время накапливаются данные об иммунных механизмах, препятствующих имплантации и развитию эмбриона. При ГВ-инфицировании репродуктивных органов включаются врожденные и адаптивные защитные реакции, которые могут нарушать процесс имплантации.

При ВПГ-инфекции активируются стрессовые реакции в клетках, индуцируется синтез белков теплового шока (БТШ). Гены БТШ экспрессируются в процессе оогенеза и сперматогенеза, они присутствуют в децидуальной оболочке. При инфекциях, в том числе хронических, происходит иммунная сенсibilизация к БТШ. В ряде работ при анализе исхода ЭКО было показано, что такая сенсibilизация ассоциируется с нарушением имплантации и развития

эмбриона. Иммунные функции децидуальной оболочки изучали после получения децидуальных клеток и ткани от женщин после прерывания беременности в первом триместре или после кесарева сечения (Krikun G. [et al.], 2007). Впервые была установлена экспрессия Toll-подобных рецепторов (*Toll-like receptor* — TLR) в децидуальной оболочке и показана их способность стимулировать индукцию цитокинов в первом и в третьем триместрах беременности. Следует напомнить, что семейство TLR обеспечивает передачу сигналов в ответ на инфекцию (бактериальную или вирусную) и активирует транскрипционные факторы, непосредственно вовлеченные в управление неспецифической защитой организма от инфекционного агента и развитие специфического иммунитета. На основании полученных данных авторы считают децидуальную оболочку критическим компонентом врожденного иммунитета при беременности (Krikun G. [et al.], 2007). Клетки эндометрия человека содержат макрофаги, натуральные киллеры (NK-клетки), Т- и В-клетки, нейтрофилы, находящиеся в контакте с различными стромальными и эпителиальными клетками. Взаимодействие между различными типами клеток и их роль в защите от патогенов важны как для контроля инфекции, так и для репродукции. В экспериментах было показано, что находящиеся в эндометрии матки человека натуральные киллеры (uNK) продуцируют ИФН $\gamma$  в ответ на стимуляцию TLR2 или TLR3, в зависимости от используемых лигандов-агонистов. Такая реакция NK-клеток соответствует ответу на патогены и происходит при взаимодействии uNK с другими клетками эндометрия. Экспрессия TLR4 была также выявлена в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия человека и показано, что обработка липополисахаридом, действие которого осуществляется через TLR4, значительно увеличивает секрецию ИЛ-8. Интересно, что предобработка клеток ИФН $\gamma$  усиливала этот эффект, то есть антиинфекционный (антивирусный) цитокин активировал систему TLR4 в эндометрии. Секреция провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИФН $\beta$ ) и ряда хемокинов клетками эпителия матки была зарегистрирована также под действием поли(I:C) как агониста TLR. Кроме того, такая обработка инициировала 96-кратное увеличение экспрессии гена OAS1A — еще одного показателя антивирусного ответа. Эти результаты означают, что эпителиальные клетки, которые выстилают полость матки, чувствительны к вирусным инфекциям и (или) к вирусным продуктам, высвобождающимся из погибших эпителиальных клеток. Они показывают также, что эпителиальные клетки инициируют воспалительный ответ и привлекают иммунные клетки к местам сосредоточения инфекции, но также стимулируют экспрессию генов прямого противовирусного действия.

Нарушения регуляции реакций врожденного иммунитета могут играть отрицательную роль во время установления и вынашивания беременности. Об этом свидетельствуют данные, полученные при изучении как животных, так и человека. В периферической крови бесплодных женщин определяли концентрацию НК-клеток и показали, что при отсутствии ДНК ГВ концентрация этих клеток была выше, чем у фертильных женщин. Еще более высокая концентрация НК-клеток была обнаружена у бесплодных женщин в присутствии ДНК ГВ. Лечение валацикловиром привело к снижению уровня НК-клеток у большинства (у 31 из 42, т. е. у 73,8 %) бесплодных женщин, что авторы расценивают как положительный эффект лечения бесплодия (Thomas D. [et al.], 2004).

Более детальный анализ НК-клеток был проведен при изучении пулированных ФЖ при проведении ЭКО. Установлено, что популяция иммунорегуляторных НК-клеток ( $CD56^+CD16^-$ ) у бесплодных женщин с неудачным исходом ЭКО была значительно снижена по сравнению с женщинами, ставшими беременными. В то же время популяция НК Т-клеток ( $CD56^+CD3^+$ ) в ФЖ у женщин с неудачным исходом ЭКО — значительно повышена. Авторы полагают, что дальнейшие исследования соотношения разных популяций НК-клеток в ФЖ, полученных из индивидуальных фолликулов, помогут выработать прогностические критерии для отбора яйцеклеток, обладающих высоким репродуктивным потенциалом.

К дефектам имплантации могут приводить нарушения в системе цитокинов, которые продуцируются клетками децидуальной оболочки и другими клетками матки в предимплантационный период, во время или сразу после имплантации. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов — продуктов Т-клеток хелперов Th1, таких как ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$ , по сравнению с цитокинами — продуктами Th2 (ИЛ-10), связана с бесплодием и повторными спонтанными абортами.

В экспериментах на мышах были получены прямые данные в пользу этого утверждения. В настоящее время проводятся испытания препаратов для лечения пациентов с Th1-цитокинзависимым бесплодием и неудачными исходами ЭКО на основе анти-ФНО $\alpha$ -агентов. В секрете из полости матки у женщин с идиопатическим бесплодием была обнаружена повышенная концентрация ИЛ-18 по сравнению с женщинами, у которых было установлено трубное бесплодие или при мужском факторе бесплодия. Так как различия были статистически значимыми, авторы осуществили промывку полости матки перед изъятием ооцита при ЭКО или ИКСИ и показали, что уровень имплантации бластоцисты и частота наступления беременности после проведенной процедуры повысились.

Можно предположить, что повышенный уровень ИЛ-18 негативно влияет на ранние стадии эмбрионального развития. Обработка мышей на 6-й день гестации индуктором ИФН поли(I:C) увеличила потери плода на 30 % по сравнению с контрольными необработанными животными. Иммуногистологическое изучение на 7-й день гестации показало значительное увеличение экспрессии TLR3 в *decidua basalis*, а также увеличение концентрации ФНО $\alpha$  в 2,7 раза в гомогенатах эндометрия. Высказано предположение, что экспрессия ФНО $\alpha$  в строме эндометрия может играть критическую роль в продукции факторов воспаления, что в итоге приводит к потере плода (Krikun G.[et al.], 2007).

Опыты на мышах показали, что продукция ИФН $\beta$  (но не ИФН $\alpha$ , ИФН $\gamma$  или ФНО $\alpha$ ) в генитальном тракте мышей полностью защищала против интравагинального заражения ВПГ-2. Индукция наблюдалась под воздействием лигандов для TLR3 и TLR9 и не наблюдалась после обработки мышей лигандами для TLR2 и TLR4. Эксперименты показали, что между продукцией ИФН $\beta$  и врожденным антивирусным иммунитетом против ВПГ-2 существует сильная корреляция. Приведенные данные являются результатом одной из работ, интенсивно проводящихся в настоящее время и направленных на подбор лигандов для TLR, которые могли бы войти в состав анти-ВПГ вакцины.

A. Kwant-Mitchell [et al.] (2009) предлагают использовать для детального изучения иммунного ответа человеческих клеток разработанную ими модель гуманизированных мышей. Таких животных они получили на основе мутантных иммунодефицитных мышей, которым вводили стволовые клетки человека из пупочного канатика. Авторы доказали, что Т-клетки и В-клетки человека не только прижились в гуманизированных мышах, но были способны защищать животных от заражения ВПГ-2. Такие животные могут быть полезны при анализе как клеточного, так и адаптивного иммунитета, в том числе гуморального его звена, при бесплодии.

Недавно получены предварительные данные, свидетельствующие о том, что антителый ответ на возбудителей TORCH-инфекций ассоциируется с нарушением фертильности. Анализировали цитокины и антитела к возбудителям TORCH-инфекций (токсоплазма, краснуха, ВПГ, ЦМВ) в ФЖ 70 женщин с бесплодием, из которых у 21 наступила беременность в результате ЭКО и у 49 — не наступила. Во всех случаях при обнаружении в ФЖ ИФН $\gamma$  и при повышенном содержании ИФН $\alpha$  наблюдалось 3-кратное увеличение активности антител IgG в сыворотке крови к одному или нескольким возбудителям TORCH-инфекций. У пациентки с рецидивирующим ГГ в анамнезе концентрация ИФН $\gamma$ , и особенно — ИФН $\alpha$ , в ФЖ значи-

тельно превышала уровень этих цитокинов у всех обследованных женщин. Отношение ИЛ-4 к ИФН $\alpha$  оказалось критически низким (0,7). Результат ЭКО был отрицательным. Итак, высокие концентрации ИФН $\gamma$  и ИФН $\alpha$  коррелировали с активностью антител против инфекционных агентов, которые защищали от болезней, но создавали неподходящие условия для имплантации эмбриона.

Суммируя изложенные данные, можно сделать вывод, что система врожденного иммунитета репродуктивного тракта эволюционировала таким образом, чтобы элиминировать патогены, инфицирующие половые органы и ткани, и в то же время поддерживать их способность выполнять специфические функции, такие как менструация, оплодотворение, имплантация, беременность и роды. Эти функции поддерживаются многослойной сетью клеточных элементов, секретируемых регуляторных молекул и медиаторных функций, тонко регулируемых в здоровом организме. ГВИ влияют на реакции врожденного иммунитета, нарушая тонкую регулировку иммунных взаимоотношений, сдвигая соотношение Th1/Th2 в сторону Th1, что снижает возможность имплантации или может даже препятствовать ее осуществлению. Герпесвирусы и индуцируемые ими факторы могут вызывать воспаление слизистых оболочек, разрушение целостности эпителия репродуктивных органов. В инфицированных клетках ГВ нарушают функции клеточных рецепторов, распознающих инфекционные агенты, вызывают активацию одних и подавление функций других иммунных клеток. ГВ оказывают также выраженный эффект на гуморальное звено системы иммунитета. Таким образом, сдвиг в иммунной системе как в сторону гипо-, так и гиперфункции приводит к нарушению фертильности и бесплодию.

## 7.2. Герпесвирусы и беременность

**Частота обнаружения герпесвирусов у беременных женщин.** В соответствующей литературе роль вирусов в заболеваниях, передаваемых половым путем, относится к одной из важнейших и недостаточно изученных проблем инфекционной патологии. Генитальный герпес — одна из самых распространенных форм ГИ — занимает, по данным ВОЗ, 3-е место среди ИППП, уступая по частоте лишь гонорее и негонококковым уретритам. В нашей стране число больных ГГ составляет, по предварительным данным, около 0,5 % населения и 3—15 % — с заболеваниями кожи и мочеполовых органов, т. е. речь идет о миллионах больных. Считают, что в развитых странах ГГ могут страдать 6—10 % взрослого населения. Последнее исследование показало, что почти 22 % взрослого населения США

является серопозитивным по ВПГ-2, что предполагает возможность обнаружения ГГ у 45 млн американцев (Fleming D. T. [et al.], 1997).

Для определения частоты распространения ВПГ среди беременных женщин в подавляющем большинстве исследований определяют антитела к ВПГ-2. Инфицированность беременных женщин ГГ регистрируется в 2 раза чаще, чем у не беременных женщин репродуктивного возраста (Мысливец Ю. Э., Вечелковский Ю. Л., 2004). В среднем антитела к ВПГ-2 обнаруживают у 15–50 % беременных женщин. Однако в зависимости от региона мира частота инфицированности ВПГ-2 у беременных женщин значительно различается. Так, в Турции антитела к ВПГ-2 обнаружили у 5 % (Dolar N. [et al.], 2006), в Швеции — у 10,4 % (Beydoun H. A. [et al.], 2010) беременных женщин, тогда как в Зимбабве — у 49,1 % женщин незадолго до родов (Munjoma M. W. [et al.], 2010). Антитела к ЦМВ определяются практически у всех беременных, причем у 39 % выявляется IgM.

Анализ работы Санкт-Петербургского городского вирусологического центра за 10 лет показал высокую частоту инфицированности беременных женщин ГВ: у 88,9 % беременных обнаружены IgG антитела к ЦМВ и у 91,4 % — к ВПГ-1, ВПГ-2. Кроме того, у 3,8 % обследованных беременных и у 1,5 % новорожденных были выявлены антитела IgM к ЦМВ (острая инфекция). Нередко у обследованных взрослых пациентов (беременные женщины, матери новорожденных, больные) при отсутствии IgM обнаруживались высокие титры IgG антител к ЦМВ и ВПГ, которые были расценены как косвенный признак вирусемии и обострения инфекции, что подтверждалось результатами ПЦР. Так, обнаружение ДНК ЦМВ методом ПЦР при уровне анти-ЦМВ IgG 1–6 ЕД/мл, указывающих на стадию обострения, составило 40 %, при уровне анти-ЦМВ IgG более 10 ЕД/мл — 80 % (Вашукова С. С., Макарова Н. Г., 2004).

Интересные результаты были получены при определении IgM и IgG в сыворотке 159 беременных (сроки беременности 12–25 нед.) и 377 не беременных женщин методом ИФА к ВПГ-1, ВПГ-2 (Мысливец Ю. Э. [и др.], 2004). Выявлялись лишь антитела класса IgG. Относительно низкие титры (до 1 : 400) были у 23,3 % беременных и 61,1 % не беременных; высокие титры антител (от 1 : 800 до 1 : 3200) чаще (76,6 %) регистрировались у беременных и в 38,9 % — у не беременных женщин. Нарастание титров антител также чаще (62,3 %) отмечено у беременных, чем в контрольной группе (13,4 %). Авторы считают, что сама беременность может быть причиной повышения титров антител к ВПГ, что повышает риск активации данного вируса. Причем активизация ВПГ представляет большую опасность для беременности, чем ЦМВ (Мысливец Ю. Э. [и др.], 2004).

Интересно, что при изучении в рамках одного исследования среди 2276 замужних женщин в такой относительно небольшой стране, как Вьетнам, были обнаружены значительные различия в частоте распространения ВПГ-2 в разных регионах: 8,8 % — на Севере (Ханой) и 30,8 % — на Юге (Хо-Ши-Мин). Авторы объясняют выявленные различия социальными, культурными, историческими, экономическими и демографическими факторами (Le H. V. [et al.], 2009).

Выяснение факторов, способствующих заболеванию беременных женщин ГВИ, имеет важное значение. Анализ данных опросов беременных женщин и изучение антител к ВПГ-2 показали, что заражение ВПГ-2 ассоциируется с более низким образовательным уровнем, большим (больше 3) числом половых партнеров и полигамией, с бесплодием, с расовыми и этническими особенностями, с отсутствием или низкой avidностью анти-ВПГ-2 антител и с более старшим возрастом (Beydoun H. A. [et al.], 2010). В то же время недавно в США при изучении 60 000 цервикагинальных образцов методом ПЦР наибольшее количество положительных проб, содержащих ДНК ВПГ, было обнаружено у молодых женщин (моложе 24 лет).

Высокому риску подвержены лица, оказывающие платные сексуальные услуги. Так, антитела к ВПГ-2 были обнаружены у 60 % женщин, занимающихся платным сексом, и только у 5 % доноров крови (Dolar N. [et al.], 2006). Повышенную инфицированность ВПГ-2 среди женщин, работающих в секс-индустрии, отмечают и другие авторы. Так, среди секс-работников из Китая, обследованных в США в Национальном институте здоровья и в Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний (Бетезда, США), определили заболеваемость ВПГ-2 инфекцией в 33 % случаев, ВИЧ-инфекцией — в 2,4 % и ВГС — в 6,8 %. Секс-работники, которые были инфицированы ВПГ-2, значительно чаще имели ВИЧ-инфекцию и были инфицированы ВГС. Статистический анализ показал существование сильной корреляции между ВПГ-2, ВИЧ и ВГС-инфекциями.

В большинстве работ отмечается, что при обследовании женщин, оказывающих коммерческие секс-услуги, обнаруживают комплекс возбудителей вирусной, бактериальной и иной природы. Не вызывает сомнения, что эта социальная группа играет значительную негативную роль в распространении как герпеса, так и других ИППП.

**Герпесвирусная инфекция, вызванная ВПГ-1.** Традиционно ГГ связывают с заражением ВПГ-2. ВПГ-1 инфекция и коинфекция ВПГ-1 + ВПГ-2 в большинстве исследований, посвященных ГГ, игнорируются. Однако ряд аргументов свидетельствуют о необходимости изучения роли ВПГ-1 в нарушении течения беременности и передаче инфекционного агента по вертикали (новорожденным де-



тям) и по горизонтали (половому партнеру). Во-первых, частота определения анти-ВПГ-1 антител в разных регионах значительно выше, чем ВПГ-2: 87 против 18 % во Франции; 87,2 против 15,2 % в Румынии; 48–63 против 7–22 % в США; 90,75 против 8,25 % в Иране; 85,3 против 4,8 % в Турции (Beydoun H. A. [et al.], 2010; Dolar N. [et al.], 2006). Во-вторых, доля ГГ ВПГ-1 этиологии в последнее время возрастает, что отмечают большинство исследователей (LeGoff J. [et al.], 2007).

В Австралии, например, доля подтвержденного первичного аногенитального герпеса увеличилась за последние 15 лет в среднем с 29 до 42 %. Особенно высокая доля ВПГ-1 в настоящее время регистрируется у молодых людей. В США при изучении 60 000 цервикагинальных образцов методом ПЦР в 14 % случаев была обнаружена ДНК ВПГ-1 или ВПГ-2, среди которых доля ВПГ-1 составила 32 %. В то же время среди лиц моложе 24 лет частота встречаемости ДНК ВПГ-1 достигала 47 %. В Европе ВПГ-1 является причиной ГГ у женщин 20 лет в 80 % случаев, у женщин 40 лет — в 50 %. Тяжелый ГГ у 5 % больных обусловлен ВПГ-1. Инфицирование ВПГ-1 на поздних стадиях беременности более опасно, чем ВПГ-2 (Радж Пател, эксперт ВОЗ по герпесу, 2009). В Австралии в 1992–1994 гг. среди мужчин моложе 28 лет, практикующих секс с мужчинами, ВПГ-1 при диагностированном аногенитальном герпесе был выявлен у 17 % лиц, в 2004–2006 гг. — уже у 76 % обследованных лиц. В отношении ВПГ-2, напротив, имеются данные о том, что за последние 10 лет в Швеции количество инфицированных вирусом этого серотипа среди беременных женщин уменьшилось (Berntsson M. [et al.], 2007). В то же время во Франции констатировали увеличение инфицированности ВПГ-2 у беременных женщин в 2007 г. по сравнению с 2002 г. (26 % против 18 %) (LeGoff J. [et al.], 2007).

Нередко у беременных женщин отмечают случаи коинфекции ВПГ-1 + ВПГ-2, которые могут составлять 12–22 % (Beydoun H. A. [et al.], 2010). Наконец, пока не выяснено, каково влияние предсуществующих анти-ВПГ-1 антител на последующее заражение и развитие ВПГ-2-инфекции. Важные результаты получены в рамках исследования, проведенного Z. A. Brown [et al.] (1997). Оно показало, что ВПГ-1 легче передается от матери новорожденному ребенку, чем ВПГ-2, увеличивая частоту генитальной инфекции ВПГ-1. Приведенные данные об увеличении доли ВПГ-1 в урогенитальных материалах, а также о сочетанных (ВПГ-1 + ВПГ-2) инфекциях указывают на целесообразность детекции не только ВПГ-2, но и ВПГ-1 при обследовании беременных женщин с подозрением на ГВИ.

**Ассоциации герпесвирусных инфекций с другими инфекциями во время беременности.** Заболевания смешанной этиологии (микст-инфекции), несомненно, представляют повышенную опасность для беременных женщин. Среди заболеваний вирусной природы особое место занимает ВИЧ-инфекция. У беременных женщин, инфицированных ВИЧ, чаще, чем у неинфицированных, выявляют ВПГ. Так, обследование ВИЧ-инфицированных беременных женщин в некоторых африканских странах показало, что большинство (до 89,3 %) из них имеют антитела к ВПГ-2 перед родами (Munjoma M. W. [et al.], 2010). Установлено негативное влияние ВПГ-инфекции на состояние ВИЧ-инфицированных лиц. ВПГ-2 повреждает слизистые генитального тракта, привлекает лимфоциты в места воспаления, создавая условия для заражения клеток ВИЧ, увеличивает вирусную нагрузку в плазме крови, усиливает потерю CD4 Т-клеток. Таким образом, ВПГ-инфекция увеличивает риск как заражения, так и передачи ВИЧ, что особенно опасно для беременных женщин и их новорожденных детей. В таких случаях помимо антиретровирусной терапии рекомендуется использовать противовирусную терапию. Включение ацикловира и его производных в курс лечения ВИЧ-инфицированных лиц в ряде случаев оказывает положительный эффект — предотвращает передачу ВИЧ, улучшает состояние больных и замедляет неблагоприятное развитие заболевания (Hill S. [et al.], 2009). В то же время отмечается, что для разработки эффективных и надежных терапевтических схем лечения сочетанных инфекций требуются дальнейшие исследования.

Описаны ассоциации ГВ с другими возбудителями ИППП. В Китае был проведен серологический анализ антител класса IgM у 4692 женщин перед беременностью или в раннем периоде беременности. Определяли антитела к возбудителям TORCH-инфекций. Общая инфицированность TORCH-инфекциями составляла 17,2 %, при этом самый высокий уровень антител класса IgM был выявлен к ВПГ. Авторы считают, что такой высокий уровень инфицированности среди женщин требует нового подхода для предотвращения и лечения внутриутробных TORCH-инфекций. Подтверждением ассоциации ВПГ-2 с другими агентами ИППП могут служить данные шведских специалистов. У пациенток, находившихся в клинике для лечения ИППП, ВПГ-2 инфекция обнаруживалась в 2 раза чаще (в 25,2 % случаев), чем у беременных женщин без маркеров ИППП (в 10,4 % случаев) (Berntsson M. [et al.], 2009).

Заболевания парентеральными гепатитами, вызванными ВГВ и ВГС, также могут негативно влиять на течение беременности у женщин, инфицированных ВПГ. При обследовании 200 беременных женщин в Чебоксарах (Чувашская Республика) у 94,5 % были выяв-

лены маркеры ВПГ, у 31 % — маркеры ВГВ и у 3 % — маркеры ВГС. Клинических признаков гепатита В или С, как и герпеса, у обследованных беременных женщин не обнаружено. В то же время при сочетанной вирусной инфекции (ВГВ + ВПГ или ВГС + ВПГ) беременность протекала с осложнениями, причем в этих случаях осложнения наблюдали чаще, чем у неинфицированных беременных женщин или женщин с моноинфекцией. Авторы заключают, что беременные женщины, у которых обнаруживаются ассоциации изученных вирусных инфекций, представляют группу риска по развитию воспалительных процессов в плаценте, по внутриутробной задержке или остановке роста плода и по неблагоприятному исходу беременности в целом.

### **Бессимптомная герпесвирусная инфекция и беременность.**

В последнее время все большее внимание специалистов в различных областях практического здравоохранения и медицинской науки привлекает проблема бессимптомной ГВИ. Чаще всего отсутствие клинических признаков герпеса связано с латентной формой инфекции, при которой антитела к ВПГ-1 и (или) ВПГ-2 выявляются, но выделения вируса не происходит. Такая ситуация характерна для большинства вирус-инфицированных лиц и может в принципе сохраняться всю жизнь. В то же время состояние латенции является динамическим процессом, поддерживаемым путем взаимодействия многих факторов хозяина, вируса и окружающей среды. Сдвиг равновесия между этими факторами приводит к реактивации вируса. При реактивации латентного ВПГ в чувствительных нейронах заднего корешка ганглия вирус спускается вниз по нерву и в конечном итоге локализуется в коже, где он вызывает лизис эпидермальных клеток, приводя к повреждению кожных покровов или к выделению вируса в случае отсутствия повреждений. Реактивация вируса может произойти без каких-либо распознаваемых симптомов. Таким образом, пациенты могут быть источниками вирусов тогда, когда они еще не знают, что они контагиозны. Согласно результатам исследований, до 70 % новых случаев ГГ возникают в результате заражения посредством бессимптомного выделения ВПГ с кожных поверхностей гениталий их сексуальных партнеров.

Часто в таких случаях наблюдается персистентная форма инфекции, для которой характерно выделение вируса при отсутствии клинически выраженных симптомов. Во многих, если не во всех, случаях персистентной ВПГ-инфекции лабораторные методы обнаруживают относительно небольшие количества вируса или вирусных компонентов (ДНК, белков). Например, антитела к ВПГ-2 были определены у 55 % ВИЧ-инфицированных мужчин, практикующих секс с мужчинами, однако ни ДНК ВПГ-2 методом ПЦР, ни инфек-

ционно активного вируса культуральным методом ни у одного из пациентов обнаружено не было (Hill C. [et al.], 2009). По-видимому, в момент обследования у этих ВИЧ-инфицированных ВПГ-2 находился в латентной форме.

В другой работе изучали ВПГ-инфекцию у 200 лиц и у 20,9 % из них обнаружили ДНК ВПГ в генитальных и оральных мазках. Клинические проявления в виде повреждения слизистых ротовой полости или половых органов наблюдали значительно реже — в 13 % случаев. У 7,9 % инфицированных можно предположить бессимптомное выделение вируса. Данные о заболеваемости ВПГ-инфекцией беременных женщин значительно различаются. Согласно результатам обследования 7046 беременных женщин в США в 1997 г., 2 % женщин первично инфицируются ВПГ-2 и (или) ВПГ-1 во время беременности, у 36 % из них проявляются симптомы герпеса (Brown Z. A. [et al.], 1997). Детальный анализ маркеров ВПГ-2 был проведен при обследовании 130 беременных женщин без симптомов ГГ и не имевших ГГ в анамнезе. У 63 % этих женщин были обнаружены анти-ВПГ-2 IgG и у 11,3 % — анти-ВПГ-2 IgM. Антиген в мазках методом иммунофлюоресценции был выявлен у 16,9 % беременных женщин и у 3 из них (2,3 %) был выделен ВПГ-2 культуральным методом. Сходные данные получены при обследовании беременных женщин в Восточном пригороде Парижа, ранее не имевших эпизодов ГГ (LeGoff J. [et al.], 2007). Антитела к ВПГ-2 содержались у 26 % беременных женщин, у 10 % наблюдалось субклиническое генитальное выделение вируса — реактивация. Бессимптомное выделение вируса было зарегистрировано у 4 % беременных женщин, не имевших антител к ВПГ, что указывает на возможное первичное заражение.

Самые разнообразные причины, нарушающие течение беременности, реализуются через ряд общих звеньев, в частности через срыв нормальных иммунологических взаимоотношений в системе мать—плацента—плод, и имеют общие последствия в виде прерывания беременности, пороков развития, эндокринопатий, иммунодефицитных состояний. Особое место в нарушении внутриутробного развития и формировании первичного иммунологического статуса новорожденного, в том числе атопического и аутоиммунного, занимает внутриутробная инфекция (ВУИ). Дело в том, что репродуктивный статус беременной и иммунологический статус плода отличаются высокой напряженностью механизмов иммуносупрессии и низкой цитотоксичностью, что облегчает возникновение инфекционного процесса, особенно при наличии хронических очагов инфекции у матери. Особенность воспаления на различных стадиях антенатального развития определяет характер ответа на различные

возбудители с преимущественной альтерацией, избыточной пролиферативной реакцией или генерализованным септическим процессом. Однако роль инфекционного агента не ограничивается прямым повреждением тропной ткани. Лимфоцитотропные вирусы, в том числе и ГВ, нарушают формирование самой иммунокомпетентной ткани, тимуса, что может привести к различным формам иммунопатологии, и прежде всего к иммунологической недостаточности (Зейтц Р. И. [и др.], 1994; Yamanishi K., 1995).

Можно отметить, что при ГИ поражения плаценты и плода могут возникать на любом сроке беременности и приводить к формированию врожденных пороков развития, антенатальной гибели плода, выкидышу или преждевременным родам в связи с тяжелыми морфологическими изменениями всех трех оболочек плаценты, а также сосудов пуповины (Мельникова В. Ф., 1988).

**Влияние герпесвирусов на развитие эмбриона.** Согласно данным французских исследователей, при лечении бесплодия методами ВРТ только 5 % ооцитов развиваются до рождения живого ребенка. Эмбриологические исследования показали, что около 50 % предимплантационных эмбрионов имеют значительные аномалии. Потери эмбрионов могут происходить в промежутке между овуляцией и имплантацией («имплантационное окно»). Роль ГВ изучали с использованием лабораторных и сельскохозяйственных животных. Для оценки роли ЦМВ проводили микроинъекцию ДНК мышинного ЦМВ в неинфицированные оплодотворенные яйцеклетки мыши, культивировали до стадии бластоцисты и переносили псевдобеременным мышам. Анализ влияния вирусной ДНК на имплантацию и развитие выявил замедление роста, уменьшение размера, структурные аномалии и резорбцию эмбрионов (Baskar J. F. [et al.], 1993).

В других работах влияние ЦМВ на эмбриональное развитие не обнаружено. Так, при инфицировании семенников мышинным ЦМВ группы контрольных и опытных мышей не различались ни по количеству оплодотворенных самок, ни по количеству двухклеточных эмбрионов, выделенных у самок после оплодотворения как инфицированными, так и неинфицированными самцами. Дальнейших наблюдений за эмбрионами авторы не проводили (Baskar J. F. [et al.], 1983). При инкубации ооцитов и эмбрионов на предимплантационной стадии с мышинным ЦМВ *in vitro* с последующим наблюдением за развитием эмбриона до стадии бластоцисты не было выявлено влияния вируса на эмбриональное развитие. Для моделирования вирусной инфекции на более поздних стадиях внутриутробного развития эмбриональные клетки заражали и подсаживали неинфицированным эмбрионам, находящимся на стадии бластоцисты. Негативного

влияния на потомство в этом случае также не выявлено (Tebourbi L. [et al.], 2001).

Y. Yueh [et al.] (1999) изучали роль ВПГ и показали, что при экспрессии большого количества сверхраннего белка ВПГ VP16 нарушается переход двухклеточного эмбриона в четырехклеточный и на предимплантационной стадии значительно снижается выживаемость эмбрионов. На развитие и жизнеспособность эмбрионов в постимплантационном периоде указанный вирусный протеин не влиял. Таким образом, для суждения о роли ГВ на ранних этапах репродукции необходимы более масштабные и детальные исследования с использованием новых экспериментальных подходов.

**Влияние герпесвирусов на развитие плода.** На развитие эмбриона и плода существенное влияние может оказывать ГВИ плаценты. В опытах *in vitro* и *ex vivo* установлено, что плацента человека чувствительна к заражению ГВ. Последствиями инфекции являются: нарушение функции плаценты, осложнения беременности, замедление роста и формирования внутренних органов плода, спонтанные аборт, преждевременные роды. ВПГ-инфекция цитотрофобластов плаценты может препятствовать прикреплению плаценты к стенке матки на ранних стадиях гестации, вызывая раннюю потерю плода. Результаты исследований N. C. Kapranos, D. C. Kotronias (2009) подтверждают сделанное заключение. Они выявили высокую инфицированность ВПГ в гестационных тканях 95 женщин, потерявших беременность в первом триместре. В 41 случае из 95 (43,2 %) была выявлена ДНК ВПГ, которая локализовалась преимущественно в ядрах децидуальных клеток и трофобластов. Было отмечено, что ВПГ-положительные случаи при потере эмбриона или плода чаще наблюдались на 6–9-й неделях беременности.

Антигены ЦМВ были обнаружены в децидуальных и стромальных клетках ворсинок, а также в 12 из 16 трофобластах образцов абортных тканей (75 %), изученных при потере беременности в первом триместре. G. Chan [et al.] (2002) показали, что в цитотрофобластах плаценты происходит репликация ЦМВ. ЦМВ-инфекция трофобластов индуцирует секрецию ФНО $\alpha$ , что приводит к повреждению барьерной функции плаценты.

Из всех обследованных женщин с выявленным IgM против ЦМВ частота рождения здорового ребенка составила 32 % и почти столько же отмечено случаев невынашивания беременности (Васильева Н. А. [и др.], 2004). В этиологической структуре инфекционной патологии перинатальных потерь ВПГ-1, ВПГ-2 типов составляет 38,7 %, а ЦМВ — около 10 % (Новиков Е. И. [и др.], 2004). Удельный вес условно-патогенной флоры в развитии тимики-цервикальной недостаточности как одной из причин невынашивания беремен-

ности, по различным данным, составляет от 15 до 42 %. На высокую причастность ГИ в патологии течения беременности указывает повышенная частота развития пороков у детей. По данным Д. М. Дементьевой (2004), ГИ явилась причиной развития пороков у новорожденных, причем ЦМВ как моноинфекция был выявлен с достоверной точностью у  $64 \pm 1,7$  % и смешанная ЦМВЧ и ВПГ — в  $56 \pm 1,8$  % случаев.

Другие ГВ также обнаружены в плаценте. ДНК VZV была обнаружена в плаценте как в материнских частях, так и в компартментах плода. Такие ГВ, как ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8, редко передаются трансплацентарно. В то же время в экспериментах *in vitro* установлено, что ВГЧ-6 и ВЭБ способны инфицировать клетки синцитиотрофобласта. М. Di Stefano [et al.] (2008), используя культуру ткани плаценты, обнаружили, что ВГЧ-8 может продуктивно инфицировать трофобласты и эндотелиальные клетки плаценты, и выявили ДНК и белки этого вируса в плаценте женщины, имевшей антитела к ВГЧ-8.

ГВИ могут принимать участие в развитии синдрома плацентарной недостаточности, приводить к тяжелым заболеваниям и гибели плода. Внутриутробная ГИ — неуправляемая причина перинатальной смертности, заболеваемости и ранней детской инвалидности (детского церебрального паралича, эпилепсии, слепоты, глухоты и др.). Важность проблемы ГГ обусловлена тем, что ВПГ, в отличие от других инфекционных агентов, оказывает деструктивное действие на ткани и органы плода (Кудашов Н. И., 1993).

Наибольшую значимость в плане инфицирования плода приобретают атипично протекающие формы хронической генитальной ГИ. В 70 % случаев дети с неонатальным герпесом рождаются от матерей с атипичными или бессимптомными формами инфекции. Частота бессимптомного и субклинического выделения ВПГ-2 у инфицированных лиц отмечается в 50—90 % случаев.

Смертность от неонатального герпеса составляет 50—70 %, здоровыми остаются только 15 %. Заражение плода может произойти либо трансплацентарно в случае врожденной вирусемии у матери, либо при прохождении через инфицированные родовые пути. При трансплацентарном инфицировании в сроках до 20 нед. в 34 % случаев наступает самопроизвольный выкидыш, при заражении в 20—34 нед. — в 30 % случаев наблюдаются преждевременные роды. У женщин, инфицированных ВЭБ, инфицирование плода при первичной инфекции достигает 67 %, при рецидиве — только 22 %. Суммарное количество репродуктивных потерь у женщин с рецидивирующим ГГ (РГГ) было достоверно выше, чем в группе без герпеса. Так, несмотря на меньшее количество беременностей и родов,



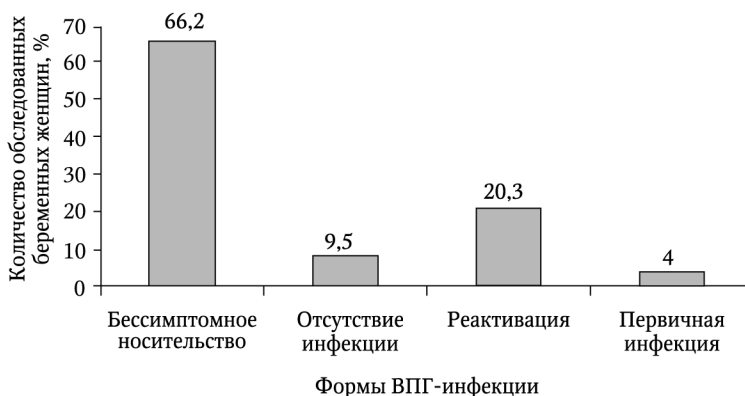
в группе с часто РГГ (число рецидивов 6—12 в год) выявлены нарушения на всех этапах течения беременности: зачатия, вынашивания и родоразрешения. При этом бесплодие у них отмечалось в 10 раз чаще, чем у пациенток без ВПГ-инфекции, и в 4,5 раза чаще, чем при редких рецидивах ГГ (менее 4 рецидивов в год), и в 2,3 раза чаще, чем при латентном течении ГГ (Сафронова М. М., 2003).

К факторам риска для беременных женщин относится отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА). В связи с тем что данные по этой группе риска немногочисленны, рассмотрим более подробно результаты недавно опубликованной работы (Гаджиева З. С. [и др.], 2010), цель которой состояла в изучении маркеров ВПГ-инфекции у беременных женщин с ОАГА в динамике, начиная со второго триместра беременности и до родов, а также в оценке состояния детей, родившихся от ВПГ-инфицированных матерей. У подавляющего большинства обследованных беременных женщин в анамнезе имелись признаки неблагоприятного течения беременности. У 30 из 74 (40,5 %) обследованных женщин во время предыдущих беременностей отмечено обострение ГВИ (ВПГ и/или ЦМВ этиологии). Кроме того, у 43 (58 %) из 74 женщин была выявлена та или иная урогенитальная инфекция (УГИ) вирусной и/или бактериальной природы. При подробном изучении анамнеза было обнаружено, что смешанная УГИ была выявлена у 21 (28 %) из 74 беременных женщин. Обследование 74 беременных женщин серологическими методами, а также БКМ, ПЦР и ПЦР-РВ позволило выявить у 18 из них (24,3 %) маркеры ВПГ-инфекции. Чаще всего ВПГ обнаруживали в урогенитальных соскобах и в образцах мочи, реже — в крови. Наиболее чувствительным методом оказалась ПЦР-РВ. Отметим, что ни у одной из женщин во время обследования не было обнаружено каких-либо клинических проявлений ГГ. Анализ содержания ДНК в пробах методом ПЦР-РВ показал, что в большинстве исследуемых проб количество ДНК не превышало 100 копий ДНК/мл. В то же время в 4 образцах мочи (1000 копий ДНК/мл) и в 6 образцах урогенитальных соскобов ( $> 1000$  и  $< 10\,000$  копий ДНК/мл) количество ДНК в пробе значительно превышало это значение. В 7 образцах содержалось приблизительно 1000 копий ДНК/мл, в 3 образцах — 10 000 копий ДНК/мл. Данные динамического обследования 18 беременных женщин, у которых были выявлены маркеры ВПГ, приведены в табл. 60. Изучение серологических данных в совокупности с прямыми маркерами ВПГ позволило судить о форме ВПГ-инфекции у обследованных беременных женщин. У 7 (9,5 %) из 74 женщин не были обнаружены ни АТ к ВПГ, ни прямые маркеры вируса. Это указывает на отсутствие ВПГ-инфекции у этих женщин на протяжении всей беременности (рис. 18).

**Выявление маркеров ВПГ-инфекции у 18 беременных с ОАГА в динамике**

Обозначение пациенток	Второй триместр		Третий триместр		Перед родами	
	Маркеры ВПГ	IgG-AT (титр), IgM-AT	Маркеры ВПГ	IgG-AT (титр), IgM-AT	Маркеры ВПГ	IgG-AT (титр), IgM-AT
1	–	1 : 40	–	1 : 80	+	1 : 80
2	–	1 : 160	–	1 : 160	+	1 : 160
3	+	1 : 320	–	1 : 160	–	1 : 160
4	+	1 : 40	+	1 : 160	+	1 : 160
5	+	1 : 320	–	1 : 320	–	1 : 320
6	+	1 : 320	Пороки развития, аборт			
7	+	–				
8	+	1 : 320;	Выкидыш			
		IgM				
9	+	1 : 320;	–	1 : 320	–	–
		IgM				
10	–	1 : 80	–	1 : 80	+	1 : 160
11	+	1 : 320	+	1 : 320	+	1 : 320
12	+	1 : 80	–	1 : 40	–	1 : 40
13	+	1 : 320	–	1 : 320	–	1 : 320
14	–	–	+	1 : 320	–	1 : 320
15	+	–	–	–	–	–
16	–	–	+	–	–	1 : 20
17	–	1 : 40	+	1 : 20	–	–
18	+	1 : 320	+	1 : 320	+	1 : 320

Обозначения: «+» — положительный результат ПЦР и/или БКМ; «–» — отсутствие маркеров ВПГ.



**Рис. 18.** Проявления ВПГ-инфекции, выявленные у беременных женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом

У 15 (20,3 %) из 74 беременных женщин были выявлены маркеры ВПГ одновременно с анти-ВПГ IgG, что свидетельствует о реактивация ГВИ. Реактивацию ВПГ-2 и/или ВПГ-1 у беременных женщин приблизительно с такой же частотой (18 %) наблюдали и другие исследователи (LeGoff J. [et al.], 2007).

Первичное инфицирование произошло у 3 (4,0 %) из 74 беременных, маркеры ВПГ не были обнаружены у 49 (66,2 %) из 74 обследованных женщин, тогда как анти-ВПГ антитела были выявлены. Таким образом, у большинства беременных женщин ГВИ находилась в латентной форме, которую можно назвать также бессимптомным носительством. Опасность для беременной женщины представляют 2 состояния:

1) отсутствие анти-ВПГ антител, так как женщина и развивающийся плод не защищены гуморальным иммунитетом;

2) первичная инфекция, когда защитный иммунитет не успел сформироваться.

Отметим, что масштабное исследование, проведенное американскими акушерами-гинекологами при обследовании более 7000 беременных женщин, определило риск первичного инфицирования ВПГ в 2 % и более (Brown Z. A. [et al.], 1997).

В работе З. С. Гаджиевой [и др.] (2010) оценивалось состояние 34 детей, родившихся от 16 инфицированных ВПГ и 18 неинфицированных беременных женщин. У 6 (17,6 %) из 34 новорожденных состояние расценивалось как тяжелое или средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар при рождении составила 6–7 баллов), у 3 из них были обнаружены маркеры ВПГ. Из 28 новорожденных детей, родившихся в удовлетворительном состоянии, ни у одного ребенка не были обнаружены маркеры ВПГ. Различия оказались статистически значимыми ( $p = 0,002$ ). У каждой третьей (у 5 из 16) беременной женщины с маркерами ВПГ (31,2 %) отмечен неблагоприятный исход беременности: у одной женщины — искусственное прерывание беременности в связи с многочисленными поражениями внутренних органов плода; у другой — самопроизвольный выкидыш. У двух детей была диагностирована ВУИ, что клинически подтверждалось наличием внутриутробной пневмонии, врожденного везикулеза, конъюгационной желтухи, перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Один ребенок родился недоношенным. Полученные результаты позволяют заключить, что тяжесть перинатального исхода находится в прямой зависимости от частоты обнаружения ВПГ у новорожденных. В группе детей от матерей с ОАГА частота выявления ВПГ составила 8,8 % (у 3 из 34), что более чем в 100 раз превышает общепопуляционный показатель.

**Последствия герпесвирусной инфекции во время беременности.** Течение ВПГ-инфекции во время беременности и ее исход зависят от того, произошло ли первичное заражение или реактивация рекуррентной инфекции. При рекуррентной ВПГ-инфекции риск передачи вируса новорожденному и развития заболевания невелик и при определенных условиях отсутствует. Первичная ГВИ может вызвать тяжелое заболевание беременной женщины, трансплацентарную передачу вируса, заражение плода и новорожденного. Исход первичной ВПГ-инфекции во многом определяется сроком гестации, на котором произошло инфицирование. Согласно данным обследования 60 беременных женщин в динамике, инфицирование 30 % из них ВПГ-2 и/или ВПГ-1 произошло в первом триместре, 30 % — во втором триместре и 40 % — в третьем триместре беременности (Brown Z. A. [et al.], 1997). У новорожденных детей тех женщин, у которых сероконверсия завершилась ко времени родов, не наблюдалось ни ВУИ, ни заболевания герпесом в неонатальном периоде. Из 9 женщин, которые заболели ГГ незадолго перед родами, у 4 родились дети с неонатальным герпесом, один ребенок умер. Особенно опасна генитальная локализация герпеса у беременных, которая встречается в 7—35 % случаев, и в последнее время этот показатель постоянно увеличивается (Bursrein D. N., 2003). По мнению большинства исследователей, заражение новорожденного ВПГ происходит во время родов при генитальном выделении вируса у роженицы. В таких случаях (при симптоматическом ГГ) рекомендуется проводить роды оперативным путем — кесаревым сечением.

Еще не так давно полагали, что серьезную угрозу для здоровья беременной женщины и ее ребенка представляют только клинически выраженные формы ГГ. Отсутствие клинических проявлений ВПГ-инфекции у беременной женщины не только не препятствует, но без своевременной и адекватной диагностики способствует передаче вируса в перинатальном периоде. В пользу этого утверждения свидетельствуют данные о том, что в 60—80 % случаев дети с неонатальным герпесом рождаются от матерей с атипичными или бессимптомными формами течения ВПГ-инфекции (Bursrein D. N., 2003).

Одним из нарушений нормального течения беременности являются преждевременные роды, которые в большинстве случаев приводят к появлению на свет детей с проблемами здоровья, нередко — несовместимыми с жизнью. Клинически выраженный герпес у новорожденных, который может вызывать тяжелые заболевания с некомпенсируемыми последствиями, а также высокую смертность, встречается редко. Опубликованные данные значительно расходятся. S. H. James [et al.] (2009) указывают частоту встречаемости герпеса у детей от 1 : 100 000 до 1 : 1500 от всех живых новорожденных.

Гораздо чаще рождаются дети с внутриутробной ЦМВИ. В разных регионах мира сообщают о 0,5–2 % больных детей среди всех живых новорожденных.

Данные относительно недоношенных новорожденных детей немногочисленны. В то же время недоношенные новорожденные дети с малой массой тела при рождении представляют особую группу риска. К. Cleaveland (2010) сообщает, что доля детей, родившихся недоношенными, составляет 3–16,6 % от общего числа новорожденных и за последние 20 лет выросла в США на 18 %. По данным литературы, новорожденные с очень низкой массой тела при рождении, составляющие примерно 1 % от всех рожденных детей, формируют до 75 % заболеваемости и смертности. Эта группа детей характеризуется наибольшим количеством факторов риска по развитию инфекционных заболеваний, связанных с общей функциональной незрелостью иммунной системы. Ранее было установлено, что ВУИ у недоношенных плодов и у новорожденных, умерших в течение первых суток жизни, диагностируется существенно чаще (77,8 %), чем у доношенных (59,5 %;  $p < 0,01$ ). При этом в подавляющем большинстве случаев наряду с признаками текущей инфекции, проявляющейся лимфогистиоцитарной инфильтрацией в тканях органов, выявляются различные эмбриофетодисплазии: микрополигирия, микрорения, глиоз вещества головного мозга, фиброэластоз эндокарда предсердий, миксоматозные разрастания на створках атриовентрикулярных клапанов, гипоплазия и задержка развития органов.

Тяжелые психоневрологические изменения при поражении ЦНС выявляются у 50 % выживших (Кудашов Н. И., 1991; Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф., 2002; Иванова В. В. [и др.], 2002). По данным И. Ф. Баринского [и др.] (1986), частота герпесвирусного поражения ЦНС, в частности ВПГ, несколько ниже — 10–30 % от всех энцефалитов и менингоэнцефалитов у новорожденных. Внутриутробная ГИ — не только серьезная причина перинатальной смертности, но и пороков развития (микроцефалия, пороки сердца, гепатоспленомегалия), ранней детской инвалидности (детский церебральный паралич, эпилепсия, слепота, глухота и др.), поскольку ВПГ оказывает деструктивное действие на ткани и органы плода (Кудашов Н. И., 1993).

По мнению ряда исследователей, влияние ГИ на течение беременности и состояние плода может осуществляться двумя механизмами. Прежде всего, возможно прямое инфицирование плаценты и плода. При этом могут возникнуть плацентит и инфекция плода, как генерализованная, так и локальная, текущая подчас латентно, при которой клинические признаки появляются в неонатальном периоде. Кроме того, возможно косвенное воздействие ГИ на плод, обу-

словенное лихорадкой, интоксикацией с последующим повреждением фетоплацентарного комплекса.

Клинические проявления у плода имеют, в основном, неспецифический характер и зависят от двух факторов:

- срока беременности, в который происходит инфицирование;
- инфицирующей дозы, вирулентности и путей проникновения возбудителя.

При этом неблагоприятные исходы беременности для плода, наблюдающиеся при вирусных и некоторых бактериальных инфекциях, в основном связаны с гематогенным (трансплацентарным) путем передачи заболевания. Как правило, через 3–6 сут после родов у новорожденного развивается лихорадка, прогрессирует желтуха, отмечается появление гепатосплении, церебральных симптомов, везикулярной сыпи, нередко регистрируют стоматит и кератоконъюнктивит.

В 60–70 % случаев в начале заболевания имеются только кожные проявления, однако в 75 % случаев может развиваться диссеминированная инфекция. Новорожденные при неблагоприятном течении заболевания погибают в течение первых двух суток и на аутопсии отмечаются признаки хронического ДВС-синдрома. Ниже приводится классификация внутриутробной ГИ, предложенная профессором Н. И. Кудашовым.

### ***Классификация клинических форм внутриутробной герпетической инфекции*** (Кудашов Н. И., 1993)

I. Генерализованная (диссеминированная) форма с церебральными и висцеральными повреждениями.

II. Локализованная форма: энцефалит, поражение кожи (везикулез), слизистых полости рта, глаз.

III. Висцеральная (поражение легких, печени, селезенки, надпочечников).

IV. Преимущественное поражение нервной системы:

а) транзиторные неврологические изменения, кистозные полости в белом веществе лобных и теменных долей, субэпендимальные кисты;

б) ограниченный энцефалит (внутриутробный);

в) генерализованная инфекция с менингоэнцефалитом.

Установлено, что инфицирование в I триместре беременности приводит к развитию у плода микро-, гидроцефалии, пороков сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, скелета, катаракты, глухоты. Инфицирование во II и III триместрах вызывает у плода гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, гипотро-

фию, пневмонию, менингоэнцефалит, сепсис. Необходимо подчеркнуть, что сепсис у плода чаще является причиной его антенатальной гибели.

Восходящий путь инфицирования (из шейки матки) сопровождается размножением и накоплением возбудителя в околоплодных водах и имеет клинические проявления в виде многоводия, невынашивания беременности, задержки внутриутробного развития, отеочного синдрома и пр. Но поражение плода чаще имеет менее тяжелый характер, чем при трансплацентарной передаче инфекции.

Показано, что среди беременных женщин, серопозитивных к ВПГ-2, частота угрозы прерывания беременности в 5 раз выше, а многоводие — в 10 раз чаще по сравнению с показателями в группе серонегативных женщин. Невынашивание беременности (ранние и поздние выкидыши, неразвившаяся беременность) отмечаются у 29 % беременных, серопозитивных к ВПГ-2. Среди осложнений родового акта установлен высокий процент несвоевременного излития околоплодных вод.

Имеются сведения, что при невынашивании беременности и наличии воспалительных изменений придатков матки ГИ выявляется в 4—8 раз чаще, чем в контрольной группе (Коломиец Н. Д. [и др.], 1984). Инфицирование может произойти и интранатально, особенно при наличии ГГ у матери. Нужно отметить, что у 70 % матерей, дети которых родились с генерализованным внутриутробным герпесом, в период родов не было признаков ГГ, а у 52 % он не отмечался даже в анамнезе. Однако во время беременности 31 % этих женщин или их мужья имели клинические проявления генитального или кожного герпеса.

Наряду с этим возможно постнатальное инфицирование детей при наличии герпетических проявлений на коже, причем не только у матери, но и у других родных или медперсонала. Именно по этой причине акушерки с герпетическими высыпаниями должны отстраняться от обслуживания беременных, рожениц и новорожденных детей до разрешения у больных герпетической сыпи, а дети с ГИ должны быть изолированы в яслях от других детей.

Отечественные исследователи продолжают работы по оценке вклада ВПГ-инфекции в развитие ВУИ у недоношенных новорожденных детей. Для этого были изучены клинические образцы от 108 преждевременно родившихся детей (гестационный срок  $27,4 \pm 8,6$  нед.) с клиническими признаками ВУИ. Контрольную группу составили 50 здоровых новорожденных детей (гестационный срок  $38,2 \pm 2,3$  нед.) (Куш А. А. [и др.], 2009). Использовали комплекс лабораторных методов: рутинные и специальные серологические методы, БКМ, стандартная ПЦР и ПЦР-РВ.



Было установлено, что на первой неделе жизни маркеры ВПГ в группе недоношенных детей обнаруживались чаще, чем в группе доношенных новорожденных детей без признаков ВУИ: 37,5 % против 16 % ( $p = 0,017$ ) (Куш А. А. [и др.], 2009). Изучение 561 клинического образца (232 мочи, 197 крови, 59 ликвора, 73 слюны) показало, что ВПГ достоверно чаще выявлялся в моче по сравнению с другими материалами. Использование количественных вариантов БКМ и ПЦР свидетельствовало о низкой вирусной нагрузке в организме недоношенных новорожденных детей с ВУИ при первичном обследовании на первой неделе жизни. У большинства недоношенных детей (91,4 %) были обнаружены антитела к ВПГ класса IgG, ни у одного ребенка антител класса IgM обнаружено не было. У 9,4 % серопозитивных недоношенных детей антитела к ВПГ были низкоавидными. В группе здоровых доношенных детей все имели высокоавидные антитела класса IgG к ВПГ. Отсутствие анти-ВПГ или присутствие низкоавидных антител является фактором риска для заражения или развития ВПГ-инфекции.

Наиболее важными и показательными были результаты оценки летальности. Так, в группе обследованных недоношенных новорожденных детей с ВУИ среди тех детей, которые имели маркеры ВПГ при рождении, летальность была более чем в 2 раза выше, чем у детей в этой же группе, но не имевших ВПГ.

К неблагоприятным исходам беременности помимо преждевременных родов относятся спонтанные аборт, невынашивание беременности, мертворождения. Связь этих явлений с ГВИ давно интересует исследователей. Изучая этиопатогенез спонтанных абортов, обследовали 150 женщин, обратившихся в клинику с гинекологическими проблемами. У 46 % женщин с эрозией шейки матки выявили ВПГ-2, при этом обнаружили ассоциацию между присутствием ВПГ-2 и предшествующим аборт. К аналогичному выводу о корреляции между ВПГ-2-инфекцией и историей спонтанных абортов пришли S. E. Msuya [et al.] (2003), проводившие опрос и анкетирование 382 женщин, среди которых у 39 % были обнаружены антитела к ВПГ-2. Риск аборта и преждевременных родов у женщин, инфицированных ВПГ, по оценке отечественных специалистов, соответственно в 1,8 и в 3,2 раз выше, чем у неинфицированных женщин контрольной группы. Изучая ВПГ-инфекцию у 45 беременных женщин в первом и во втором триместрах беременности, авторы использовали тест микронейтрализации анти-ВПГ-2 антител и иммунофлуоресцентный анализ вагинальных и цервикальных материалов. Они установили, что у тех женщин, у которых был один или больше абортов, антитела к ВПГ-2 обнаружены в 64 % случаев, тогда как у беременных женщин контрольной группы — только в 5 % случаев.

На основании имеющихся данных Т. Б. Семенова и соавт. (2001) заключают, что ГВ вызывают до 30 % спонтанных абортс на ранних сроках беременности и свыше 50 % поздних выкидышей.

Патологоанатомические исследования плодов и умерших новорожденных часто не позволяют установить этиологию врожденной инфекции. Современные молекулярно-биологические методы, как правило, не используются в практическом здравоохранении для установления посмертного диагноза. Для изучения роли ГВИ в случаях гибели плода, мертворождения, неонатальной и младенческой смерти было проведено комплексное вирусологическое и молекулярно-биологическое исследование (Адиева А. А. [и др.], 2010). Исследовано 252 органа от 88 умерших новорожденных детей и детей, умерших на первом году жизни, а также 104 органа от 34 мертворожденных детей. Объектами исследования являлись отпечатки органов и лизаты тканей аутопсий. ВПГ выявляли с помощью РИФ, стандартной ПЦР, БКМ, а также с использованием ПЦР *in situ*. Модификация этого метода была специально разработана для диагностики ГВИ (Адиева А. А. [и др.], 2010). ПЦР *in situ* проводили на отпечатках органов в цитологическом препарате. Частота выявления ВПГ в аутопсийных материалах у детей, умерших в течение первого года жизни, составила 18 % по данным БКМ и 20 % — по данным ПЦР. Приблизительно такая же частота выявления ВПГ была установлена в материалах от мертворожденных детей. Максимальная эффективность обнаружения ВПГ в аутопсийных материалах была получена при использовании ПЦР *in situ* (24 %), минимальная (13,4 %) — с помощью БКМ. Метод БКМ, хорошо зарекомендовавший себя при анализе образцов мочи, слюны, бронхоальвеолярного лаважа и крови от новорожденных детей, оказался значительно менее чувствительным при изучении аутопсийных образцов, что может быть связано с относительно более длительным хранением образцов до исследования и потерей инфекционной активности вируса, сохранение которой необходимо для заражения чувствительных клеток культуры при постановке культурального метода.

ДНК ГВ обнаруживали практически во всех исследованных органах (рис. 19). Анализ количества инфицированных клеток в препаратах показал, что наиболее интенсивно накопление ДНК ГВ происходит в тканях мозга и почек (рис. 20, см. цв. вклейку). Следует отметить, что одновременная детекция ЦМВ и ВПГ у мертворожденных и детей, умерших на первом году жизни, показала значительные различия: смешанная ГВИ была определена у 45,4 % мертворожденных детей и у 86 % детей, умерших на первом году жизни ( $p = 0,01$ ).

Сходные данные получены и другими авторами (Владимирова Н. Ю. [и др.], 2001), которые сообщают о том, что частота выяв-

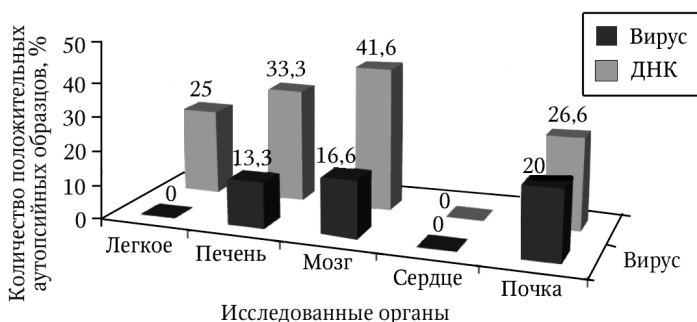


Рис. 19. Частота определения ДНК ВПГ и инфекционной активности вируса в аутопсийных материалах из различных органов мертворожденных детей (ДНК определяли методом ПЦР, присутствие инфекционного вируса – быстрым культуральным методом)

ления маркеров ГВ в материалах аутопсии достигает 80 %. Столь высокий уровень ГВ в материалах аутопсии кажется парадоксальным: в России ГВ инфицировано 70–90 % населения, и теоретически группа риска по инфицированию плода не может превышать 10–12 %. Однако полученные результаты могут быть следствием, по крайней мере, трех причин.

Во-первых, анализ анамнестических данных матерей мертворожденных показал, что у  $\frac{1}{3}$  женщин были неоднократные рецидивы ГИ до беременности, а во время беременности они перенесли острые респираторные заболевания, которые могли спровоцировать обострение ГИ и инфицировать плод.

Во-вторых, во время беременности наблюдается снижение функционирования некоторых звеньев иммунитета, и при несостоятельности плацентарного барьера уровень антител, способных нейтрализовать вирус, может быть недостаточным.

В-третьих, следует учесть, что острые инфекционные заболевания (менингит, энцефалит, миокардит, гепатит, нефрит, панкреатит, интерстициальная пневмония) выявляются значительно чаще у недоношенных плодов и умерших новорожденных по сравнению с доношенными (22,1 % и 3,4 %;  $p < 0,001$ ), и именно острое инфекционное заболевание в большинстве случаев является непосредственной причиной антенатальной асфиксии плода, преждевременных родов.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. ВПГ-инфекция, как и инфекции иной этиологии, играет существенную роль в перинатальной патологии, а также в смерти плода и новорожденного.

2. ПЦР *in situ* — информативный и точный метод, открывающий новые возможности в диагностике ГВИ и позволяющий оценить относительное количество внутриклеточной ДНК и тропность вируса к определенным тканям. Метод эффективен в изучении патогенеза инфекций, вызываемых ЦМВ и ВПГ при фетоинфантильных потерях и летальных врожденных дефектах развития. Этиологическая роль выявленных ГВ подтверждается наличием альтернативно-продуктивных, фиброзно-склеротических изменений в тканях, гигантоклеточным метаморфозом. Верификация инфекционных агентов при мертворождении, врожденных летальных дефектах развития способствует адекватной реабилитационной терапии женщин с потерей плода в анамнезе и прогнозированию исходов будущих беременностей.

3. Выявление ДНК и инфекционно активного ВПГ в клетках и тканях плодов и мертворожденных детей, имеющих различные эмбриофетопатии, дает основание полагать, что инфицирование ВПГ может происходить не только во время родов, но и на стадиях эмбрио- и фетогенеза.

## Литература

Абдулмеджидова А. Г., Курило Л. Ф., Шилейко Л. В. [и др.]. Бессимптомная форма генитального герпеса и бесплодие у мужчин // Урология. — 2007. — № 3. — С. 56—59.

Абдулмеджидова А. Г., Торганова И. Г., Витязева И. И. [и др.]. Влияние бессимптомной формы герпесвирусной инфекции на результаты лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 1. — С. 45—48.

Адиева А. А., Нисевит Л. Л., Гаджиева З. С. [и др.]. ПЦР *in situ* для выявления ДНК вируса простого герпеса и цитомегаловируса в материалах аутопсии плодов и умерших новорожденных // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2010. — Т. 2. — С. 20—22.

Богарова Е. Н., Брагина Е. Н., Гусак Ю. К. [и др.]. Спонтанное прерывание беременности, неудачи при использовании репродуктивных технологий и герпетическое инфицирование сперматозоидов // Андрол. и генит. хирургия. — 2006. — № 1. — С. 59—65.

Богарова Е. Н., Курило Л. Ф., Шилейко Л. В. [и др.]. Анализ популяции половых клеток в эякуляте мужчин, инфицированных вирусом простого герпеса // Онтогенез. — 2008. — № 1. — С. 47—57.

Брагина Е. Е., Абдумаликов Р. А., Курило Л. Ф. [и др.]. Выявление сперматозоидов, инфицированных вирусом простого герпеса // Вестн. дерм.-венер. — 2000. — № 5. — С. 18—22.

Владимирова Н. Ю., Наговицина Е. Б., Сятковская А. Л. Эпидемиологические аспекты репродуктивных потерь // Проблемы репродукции. — 2001. — Т. 7. — С. 76—77.

Гаджиева З. С., Цибизов А. С., Новикова С. В. [и др.]. Выявление маркеров герпесвирусной инфекции у беременных женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом // Соврем. пробл. дерматовенерол., иммунол., мед. косметол. — 2010. — № 3. — С. 35–37.

Климова Р. Р., Чигев Е. В., Науменко В. А. [и др.]. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин // Вопросы вирусологии. — 2010. — № 1. — С. 12–16.

Куц А. А., Дегтярева М. В., Малиновская В. В. [и др.]. Эффективность лечения рекомбинантным интерфероном  $\alpha$ -2 (Вифероном®) недоношенных детей с тяжелыми внутриутробными инфекциями // Детские инфекции. — 2009. — Т. 8. — № 3. — С. 40–44.

Науменко В. А., Климова Р. Р., Курило Л. Ф. Выявление вируса простого герпеса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции органоидной культуры семенника и в эякуляте мужчин с нарушениями фертильности // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 3. — С. 42–46.

Тер-Аванесов Г. В. Андрологические аспекты бесплодного брака // Болезни репродуктивной системы. — 2004. — № 3. — С. 60–65.

Baskar J. F., Furnari B., Huang E. S. Demonstration of developmental anomalies in mouse fetuses by transfer of murine cytomegalovirus DNA-injected eggs to surrogate mothers // J. Infect. Dis. — 1993. — V. 167. — P. 1288–1295.

Baskar J. F., Stanat S. C., Sulik K. K. [et al.]. Murine cytomegalovirus-induced congenital defects and fetal maldevelopment // J. Infect. Dis. — 1983. — V. 148. — P. 836–843.

Berntsson M., Tunback P., Ellstrom A. [et al.]. Decreasing prevalence of herpes simplex virus type 2 antibodies in selected groups of women in Sweden // Acta Derm. Venereol. — 2009. — V. 89. — P. 623–626.

Beydoun H. A., Dail J., Ugwu B. [et al.]. Socio-demographic and behavioral correlates of herpes simplex virus type 1 and 2 infections and co-infections among adults in the USA // Int. J. Infect. Dis. — 2010. — V. 14. — Suppl. 3. — P. 154–160.

Bezold G., Politch J. A., Kiviat N. B. [et al.]. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia // Fertil. Steril. — 2007. — V. 87. — P. 1087–1097.

Bezold G., Schuster-Grusser A., Lange M. [et al.]. Prevalence of human herpesvirus types 1–8 in the semen of infertility patients and correlation with semen parameters // Fertil. Steril. — 2001. — Vol. 76. — P. 416–418.

Braun R. E., Lo D., Pinkert C. A., Wiedera G. [et al.]. Infertility in male transgenic mice: disruption of sperm development by HSV-tk expression in postmeiotic germ cells // Biol. Reprod. — 1990. — V. 43. — P. 684–693.

Bresson J. L., Clavequin M. C., Mazon M. C. [et al.]. Risk of cytomegalovirus transmission by cryopreserved semen: a study of 635 semen samples from 231 donors // Hum. Reprod. — 2003. — V. 18. — P. 1881–1886.

Brown Z. A., Selke S., Zeh J. [et al.]. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy // N. Engl. J. Med. — 1997. — V. 337. — P. 508–515.

Bursrein D. N. Sexually transmitted treatment guidelines // Current Opinion in Pediatrics. — 2003. — V. 15. — P. 391–397.

Caia L.-Y., Katob T., Nakayama M. [et al.]. HSV type 1 thymidine kinase protein accumulation in round spermatids induces male infertility by spermatoge-

nesis disruption and apoptotic loss of germ cells // *Reprod. Tox.* — 2009. — V. 27. — P. 14–21.

*Courtot A. M., Pallier C., Testart J.* Viral transmission and medically assisted procreation: the Herpesviridae case // *Gynecol. Obstet. Fertil.* — 2004. — V. 32. — P. 233–240.

*Csata S., Kulcsar G.* Virus-host studies in human seminal and mouse testicular cells // *Acta Chir. Hung.* — 1991. — V. 321. — P. 83–90.

*Deture F. A., Drylie D. M., Kaufman H. E.* Herpesvirus type 2: study of semen in male subjects with recurrent infections // *J. Urol.* — 1978. — V. 120. — P. 449–451.

*Dolar N., Serdaroglu S., Yilmaz G.* [et al.]. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Turkey // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2006. — V. 20. — P. 1232–1236.

*Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W.* [et al.]. Cytomegalovirus (CMV) infection-Related to male and/or female infertility factors? // *Fertil. Steril.* — 2009. — V. 91. — P. 67–82.

*Gribencha S. V., Bragina E. E., Abdumalikov R. A.* [et al.]. Detection of type 2 herpes simplex virus in cells of spermatogenic epithelium in infected testis of guinea pigs // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2007. — V. 144. — P. 73–76.

*Hill C., McKinney E., Lowndes C. M.* [et al.]. Epidemiology of herpes simplex virus types 2 and 1 amongst men who have sex with men attending sexual health clinics in England and Wales: implications for HIV prevention and management // *Euro Surveill.* — 2009. — V. 14. — pii: 19418.

*Hunt J. L., Baloch Z., Judkins A.* [et al.]. Unique cytomegalovirus endocervicitis was also documented on a concurrent cervical biopsy // *Diagn Cytopathol.* — 1998. — V. 18. — P. 110–112.

*Kapranos N. C., Kotronias D. C.* Detection of herpes simplex virus in first trimester pregnancy loss using molecular techniques // *In Vivo.* — 2009. — V. 23. — P. 839–842.

*Kapranos N., Petrakou E., Anastasiadou C.* [et al.]. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein — Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic // *Fertil Steril.* — 2003. — V. 79ю — Suppl. 3. — P. 1566–1570.

*Kotronias D., Kapranos N.* Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by in situ hybridization technique // *In Vivo.* — 1998. — V. 12. — P. 391–394.

*Krikun G., Lockwood C. J., Abrahams V. M.* Expression of Toll-like receptors in the human deciduas // *Histolю Histopathol.* — 2007. — V. 22. — P. 847–854.

*Kundsin R. B., Falk L., Hertig A. T.* [et al.]. Acyclovir treatment of twelve unexplained infertile couples // *Int. J. Fertil.* — 1987. — V. 32. — P. 200–204.

*Le H. V., Schoenbach V. J., Herrero R.* [et al.]. Herpes simplex virus type-2 seropositivity among ever married women in South and North Vietnam: a population-based study // *Sex. Transm. Dis.* — 2009. — V. 36. — P. 616–620.

*LeGoff J., Sausseureau E., Boulanger M. C.* [et al.]. Unexpected high prevalence of herpes simplex virus (HSV) type 2 seropositivity and HSV genital shedding in pregnant women living in an East Paris suburban area // *Int. J. STD AIDS.* — 2007. — V. 18. — P. 593–595.

Levy R., Najioullah F., Keppi B. [et al.]. Detection of cytomegalovirus in semen from a population of men seeking infertility evaluation // *Fertil. Steril.* — 1997. — V. 68. — P. 820–825.

Mansat A., Mengelle C., Chalet M. [et al.]. Cytomegalovirus detection in cryopreserved semen samples collected for therapeutic donor insemination // *Hum. Reprod.* — 1997. — V. 12. — P. 1663–1666.

Munjoma M. W., Kurewa E. N., Mapingure M. P. [et al.]. Prevalence, incidence and risk factors of herpes simplex virus type 2 infection among pregnant Zimbabwean women followed up nine months after childbirth // *BMS Womens Health.* — 2010. — V. 10. — P. 2.

Neofytou E., Sourvinos G., Asmarianaki M. [et al.]. Prevalence of human herpes virus types 1–7 in the semen of men attending an infertility clinic and correlation with semen parameters // *Fertil. Steril.* — 2009. — V. 91. — P. 2487–2494.

Pallier C., Tebourbi L., Chopineau-Proust S. [et al.]. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization // *Hum. Reprod.* — 2002. — V. 17. — P. 1281–1287.

Ross S. E., Carter B., Lambert S. Seroprevalence of herpes simplex virus-2 infection among women seeking medical care for signs and symptoms of vaginitis // *Herpes.* — 2009. — V. 15. — P. 46–50.

Tebourbi L., Courtot A. M., Duchateau R. [et al.]. Experimental inoculation of male mice with murine cytomegalovirus and effect on offspring // *Hum. Reprod.* — 2001. — V. 16. — P. 2041–2049.

Thomas D., Michou V., Tegos V. [et al.]. The effect of valacyclovir treatment on natural killer cells of infertile women // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2004. — V. 51. — P. 248–255.

Uzal F. A., Woods L., Stillian M. [et al.]. Abortion and ulcerative posthitis associated with caprine herpesvirus-1 infection in goats in California // *J. Vet. Diagn. Invest.* — 2004. — V. 16. — P. 478–484.

Wrathall A. E., Simmons H. A., Van Soom A. Evaluation of risks of viral transmission to recipients of bovine embryos arising from fertilisation with virus-infected semen // *Theriogenology.* — 2006. — V. 65. — P. 247–274.

Wu K. H., Zhou Q. K., Huang J. H. [et al.]. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men // *Zhonghua Nan Ke Xue.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1075–1079.

Yang Y. S., Ho H. N., Chen H. F. [et al.]. Cytomegalovirus infection and viral shedding in the genital tract of infertile couples // *J. Med. Virol.* — 1995. — V. 45. — P. 179–182.



## Глава 8

### ГЕРПЕС У ЛИЦ СО СНИЖЕННЫМ ИММУННЫМ СТАТУСОМ

#### 8.1. Герпес у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом

Герпесвирусы широко распространены и являются пантропными, в связи с чем объясним клинический полиморфизм течения герпесвирусных инфекций у человека с поражением основных органов и систем. Важной является способность ГВ к длительной персистенции в клетках иммунной и нервной систем. Особая актуальность ГВИ связана с появлением больных СПИДом. Установлено, что ГВ могут активировать геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии провируса, и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа. Поэтому ГВИ является одной из СПИД-индикаторных инфекций (Новик А. А. [и др.], 2001; Покровский В. В. [и др.], 2001).

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией является актуальной проблемой для здравоохранения, требующей активного изучения (Лобзин Ю. В. [и др.], 2007; Онищенко Г. Г., 2009; Беляков Н. А. [и др.], 2010; Ермак Т. Н., 2010; Покровский В. В., 2010; WHO, 2010; UNAIDS, 2010). Это связано с распространенностью данного заболевания. Так, по данным ВОЗ (2010), ВИЧ-инфекция остается одной из наиболее значимых патологий современного мира. В настоящее время в мире насчитывается 42 млн человек, инфицированных ВИЧ. Ежегодно 2,7 млн человек заражаются ВИЧ-инфекцией и около 2 млн человек умирают от СПИДа, в том числе 300 тыс. детей. По данным ВОЗ (2009), необходимую антиретровирусную терапию получают менее половины из нуждающихся в ней 9,5 млн носителей ВИЧ.

Распространение ВИЧ-инфекции в России приобрело характер эпидемии, что обусловлено высоким уровнем инфицирования наркоманов и повышением значимости полового пути передачи инфекции (Покровский В. В., 2001; 2004; Рахманова А. Г., 2001). В России на 01.09.2010 г. было зарегистрировано 562 088 (395,8 человек на 100 тыс. населения) больных ВИЧ-инфекцией. По прогнозу к 2012 г. в РФ может быть заражено 2,5–3 млн российских граждан (Макарова И. В., 2011; Покровский В. В., 2001). Среди населения возрастной группы 15–49 лет у 0,6 % установлен диагноз ВИЧ-инфекции. В 2010 г. продолжало расти число вновь зарегистрированных больных, за год выявлено 31 903 больных ВИЧ. В стране главной причиной за-

ражения по-прежнему остается внутривенное введение наркотических средств нестерильным инструментарием. За первое полугодие 2010 г. среди вновь выявленных больных 59,5 % — потребители инъекционных наркотиков, 38,2 % инфицировались при гетеросексуальном контакте и 2,3 % — другими путями. Следовательно, в последние годы в России активизировалась передача ВИЧ от представителей групп риска в основное население половым путем. Возрос в 2010 г. удельный вес мужчин, инфицированных при сексуальном контакте с другими мужчинами (Покровский В. В., 2010). Для России, переживающей острый демографический кризис, проблема ВИЧ-инфекции приобрела особую остроту, так как основная группа заболевших — подростки и люди молодого возраста (Антонова Т. В., Лиознов Д. А., 2010; Белозеров Е. С. [и др.], 2008; Болахан В. Н. [и др.], 2008; Онищенко Г. Г., 2009; Шахгильдян И. В., 2009).

В лечении больных ВИЧ/СПИД важными остаются своевременная диагностика и терапия вторичных инфекций, в основном определяющих клинику ВИЧ/СПИДа и исход болезни (Барлетт Д. [и др.], 2010; Бобкова М. Р., 2006; Исаков В. А. [и др.], 2006; Калинина Н. М. [и др.], 2008; Онищенко Г. Г., 2003; Рассохин В. В., Степанова Е. В., 2010).

В 1999 г. ВОЗ объявила о пандемии герпетической инфекции в мире (ВОЗ, 2004). Герпесвирусы широко циркулируют в человеческой популяции, пантропны, 2–12 % инфицированных страдает рецидивирующими формами герпеса (Самгин М. А., Халдин А. А., 2002; Рахманова А. Г. [и др.], 2003; Шульженко А. Е., 2006). Так, у 38 % пациентов с ГГ имеются по 6 и более рецидивов в год (тяжелое течение), у 60 % больных — 1–5 рецидивов (Benedetti J. [et al.], 1994).

Количество больных клинически выраженными формами ГИ увеличивается каждый год. На Западе в 1960–1980-е гг. прошла сексуальная революция, которая привела к появлению ВИЧ-инфекции и 15-кратному увеличению заболеваемости герпесом половых органов (Рахманова А. Г. [и др.], 2004; Marks G. [et al.], 2005). Сегодня многие теоретические и практические вопросы простого герпеса остаются не решенными. В связи с пандемией ВИЧ/СПИД возросло значение других инфекций семейства герпесвирусов: опоясывающего герпеса, саркомы Капоши и других (Макарова И. В., 2011).

Около 42 % среди ВИЧ-инфицированных взрослых приходится на долю женщин, и наблюдается тенденция к постоянному увеличению их числа. Следует отметить, что ВИЧ-инфицированные женщины находятся в репродуктивном возрасте, что, безусловно, сказывается на вероятности рождения ими ВИЧ-инфицированных детей. В настоящее время СПИД занимает третье место в мире в группе смертельных исходов после заболеваний сердечно-сосудистой системы и новообразова-

ний, а среди детей является основной причиной смерти в большинстве развивающихся стран.

Считают, что ГВИ встречаются у 2 % людей, генитальный герпес — у 6–10 % взрослых. Среди онкологических больных у 50 % лиц отмечена ГИ, при ВИЧ-инфекции и СПИДе — в 95–100 % случаев (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Исаков В. А., 1999; Рахманова А. Г., 2000). В последние годы показано, что при активации ГВИ у ВИЧ-инфицированных больных, помимо общего усиления репликации ВИЧ, происходит повышенное выделение вирионов ВИЧ в местах герпетических кожных высыпаний, которые не всегда имеют характерный для герпеса вид (Schacker T., Ryncarz A. J., 1998; Mostad S. B., Kreiss J. K., 2000). Наиболее важно то, что при этом могут образовываться частицы смешанного фенотипа — вирионы ВИЧ, «одетые» в оболочку герпеса. Такие «закамуфлированные» частицы, в отличие от обычных вирионов ВИЧ, способны инфицировать различные типы клеток, включая эпителиальные клетки и фибробласты, давая при этом продуктивную ВИЧ-инфекцию, т. е. становится возможным заражение ВИЧ через контакты с кожей и слизистой оболочкой (Calistri A. [et al.], 1999).

При герпесе, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния (ИДС), обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Сохраняющиеся в течение всей жизни вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют его распространению, но не предупреждают развития рецидивов.

Спектр клинических проявлений ГВИ зависит от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса. Клинические симптомы инфекции (протекавшей ранее латентно) могут быть тяжелыми на фоне ИДС, с генерализацией и развитием осложнений, которые нередко определяют течение и исход основного заболевания, создают угрозу для жизни и здоровья пациента. Ниже приводится клиническая классификация ГВИ у лиц со сниженным иммунным статусом.

### ***Классификация клинических форм герпесвирусных инфекций у лиц со сниженным иммунитетом*** (Исаков В. А., Сафронова М. М., 1997)

#### ***I. Простой герпес.***

Атипичные формы:

- зостериформный простой герпес (ПГ);
- герпетиформная (герпетическая) экзема Капоши;

— язвенно-некротическая форма.

Генерализованные формы:

— висцеральная (менингит, энцефалит, гепатит и др.);

— диссеминированная (встречается только у лиц с тяжелой иммуносупрессией и у детей до 1 мес., относится к СПИД-индикаторным болезням. Течение ее укладывается в клинику *вирусного сепсиса* — поражение многих органов и систем сопровождается лихорадкой, интоксикацией, ДВС-синдромом. Летальность около 80 %).

II. *Ветряная оспа — опоясывающий герпес.*

Гангренозная форма.

Геморрагическая форма. Тяжелые осложнения (пневмония, энцефалит, миокардит, гепатит).

Язвенно-некротическая форма.

Генерализованная форма:

— висцеральная (менингит, энцефалит, реже — гепатит, пневмония и др.);

— диссеминированная форма (встречается редко, у лиц с иммуносупрессией ( $CD4^+$  менее 200 кл/мкл)).

III. *Инфекция, вызванная вирусами Эпштейна — Барр.*

Септическая форма инфекционного мононуклеоза.

Лимфома Беркитта - новообразование челюсти.

Лейкоплакии слизистых оболочек языка, полости рта, реже половых органов.

Назофарингеальная карцинома.

IV. *Цитомегаловирусная инфекция.*

Генерализованная форма инфекции:

— гепатит (подострый и хронический);

— колит;

— пневмония (в сочетании с бактериальными осложнениями);

— энцефалит;

— хориоретинит.

(Поражение селезенки и лимфатических узлов.)

V. *Инфекция, вызванная вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов.*

Генерализованные формы инфекции:

— энцефалиты;

— пневмонии;

— лимфаденопатии.

(Как следствие реактивации вирусов герпеса у больных с ИДС — лейкоemia, после трансплантации органов, СПИД, коллагенозы и др.)

VI. *Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 8-го типа.*

Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей.

Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом.

Лимфопролиферативные заболевания:

- лимфома первичного экссудата;
- многоочаговое заболевание Кастлемана.

Следует отметить, что внезапное увеличение частоты рецидивов, распространение и миграция очагов поражения иногда возникают раньше, чем клинические симптомы развивающейся злокачественной опухоли любой локализации. Таких пациентов необходимо тщательно обследовать (в том числе на СПИД), особенно если нет других причин для развития иммунодефицита.

Показано, что основная роль в формировании противогерпетического иммунитета принадлежит клеточным механизмам, состояние которых во многом определяет исход первичного инфицирования, частоту и напряженность рецидивов заболевания. Длительность иммунодефицита при вирусных инфекциях во многом определяется как свойствами самого вируса, так и типом ответных реакций больного.

Нередко у ВИЧ-инфицированных ВПГ-1 и ВПГ-2 вызывают кожно-слизистые поражения, которые имеют часто рецидивирующий, распространенный характер, длительно не заживают (более 1 мес.). При ГГ, наряду с поражением перианальной области с болью и зудом, процесс может захватывать дистальную часть прямой кишки, что сопровождается болями при дефекации, выделениями и запорами. Могут быть лихорадка, увеличение паховых лимфатических узлов и симптомы крестцовой нейропатии. Стадия СПИДа характеризуется язвенно-некротическими поражениями, когда на месте везикул образуются язвы диаметром 2 см и более. Язвы могут быть глубокими с неровными краями. Эти кожные поражения сохраняются в течение нескольких месяцев, а обратное развитие с отторжением корок и эпителизацией язв, процессом рубцевания происходит очень медленно. Такие поражения часто встречаются у пациентов с количеством  $CD4^+$  менее 100 кл/мкл и также часто ассоциируются с ацикловиррезистентными штаммами ВПГ. По классификации ВОЗ простой герпес относится к СПИД-индикаторным (оппортунистическим) заболеваниям 1-й группы, когда диагноз СПИДа может быть поставлен без лабораторного подтверждения (CDC, 1993).

Тяжело протекает *генерализованный* простой герпес (ПГ). Выделяют висцеральную и диссеминированную формы генерализованного ПГ. *Висцеральная* форма характеризуется поражением одного органа или системы, когда возникает серозный менингит, гепатит, пневмония и т. п. Возможно проникновение ВПГ в мозг гематогенным или ретроаксональным (из ганглиев нервов) путями. Не исклю-

чено первичное размножение вирусов в ганглиях с последующим распространением в мозг.

Считают, что *диссеминированная* форма ПГ встречается только у лиц с тяжелым ИДС и у детей до 1 мес. и относится к СПИД-индикаторным болезням. Течение ГВИ укладывается в клинику вирусного сепсиса, когда поражение органов и систем сопровождается лихорадкой, интоксикацией, геморрагической сыпью и кровотечениями. Отмечаются тяжелый гепатит, диффузный менингоэнцефалит, бронхопневмония, синдром ДВС. Во всех пораженных органах — обширные некрозы, геморрагические поражения. Летальность составляет 80 % (Покровский В. В. [и др.], 2001; Рахманова А. Г., 2000). Прогрессирующие при ВИЧ-инфекции иммунологические нарушения сопровождаются увеличением числа выявляемых методом молекулярной гибридизации герпесвирусов (табл. 61). При этом прогностически наиболее значимым является одномоментное определение ДНК ВПГ-1, ЦМВ и ВГЧ-6 у больных ВИЧ-инфекцией (Борисова В. В., 1995). В этом случае ГВИ характеризовались непрерывно рецидивирующим течением и более тяжелой клиникой ВИЧ-инфекции с неблагоприятным исходом (Рахманова А. Г., Голубев Д. Б., Исаков В. А., Борисова В. В., 1994–1997).

Таблица 61

**Частота выявления нуклеотидных последовательностей герпесвирусов на разных стадиях ВИЧ-инфекции** (Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В., 1999; Рахманова А. Г. [и др.], 1997)

ДНК герпесвирусов	Стадии ВИЧ-инфекции*, частота выявления (%) НП герпесвирусов			
	II Б (n = 18)	II В (n = 30)	III А (n = 31)	III В (n = 16)
ВПГ-1	27,3	36,6	68,8	88,5
ВПГ-2	—	6,7	41,4	76,9
ЦМВ	—	34,3	68,9	92,3
ВЭБ	—	6,7	12,5	65,4
ВГЧ-6	—	26,6	42,8	86,0

\* Классификация ВИЧ-инфекции (Покровский В. И., 1989).

Обозначения: НП — нуклеотидные последовательности.

Под наблюдением находились ВИЧ-инфицированные взрослые и дети: кожно-слизистая форма рецидивирующего ПГ отмечалась у 24 из 56 взрослых и у 18 из 46 детей. Длительное наблюдение ВИЧ-инфицированных показало, что при прогрессировании ВИЧ-инфекции (переход болезни в следующую стадию) отмечаются более частые рецидивы ГВИ, обусловленные различными серотипами вируса (табл. 62).

Клиническая характеристика герпеса у ВИЧ-инфицированных

Группы больных	Проявления ВИЧ-инфекции и герпеса в различные сроки наблюдения				
	В момент выявления больного		Через 6 мес.		Через 12 мес. и более
	ВИЧ-инфекция	Герпес, частота рецидивов в год	ВИЧ-инфекция	Герпес, частота рецидивов в год	
Спрогностированием ВИЧ-инфекции:					
Ф., 26 лет, муж.	Обследован по контакту	—	II В, ПГЛ	—	Герпес, частота рецидивов в год
Г., 30 лет, жен.	III А*, ССК	ОРГ, до 10 раз	То же	То же, паротит (ЦМВ)	III А, ССК рубромикоз стоп III В—IV, смерть
М., 8 лет, жен.	III А, ССК	ОГ — 2 раза, ПГ — 3 раза	III Б, крипто-споридиоз	То же	До 20 раз
П., 46 лет, жен.	II В, ПГЛ	ПГ — редко	III А	То же	4—5 раз
Без прогностирования ВИЧ-инфекции:					
Ж., 34 г., муж.	II В, ПГЛ, ГМ	ГГ, 2—3 раза	II В	То же	2—4 раза
Б., 37 лет, жен.	II В, ПГЛ	ГГ, 3—4 раза	II В	То же	То же
Ж. В., 37 лет, муж.	II В, ПГЛ, ГСМ	ОРГ, 2 раза	II В	То же	То же
П., 40 лет, муж.	II В, ПГЛ	—	II В	То же	1—2 раза

\* Стадии ВИЧ-инфекции (Покровский В. И., 1989).

Обозначения: ССК — СПИД-связанный комплекс; ПГЛ — персистирующая генерализованная лимфаденопатия; ОРГ — орофарингеальный герпес; ПГ — простой герпес; ОГ — опоясывающий герпес; ГГ — генитальный герпес; ГСЗ — генитальный кандидоз; ГМ — гепатомегалия; ГСМ — гепатоспленомегалия; ХЭП — хроническая энцефалопатия.



При наблюдении больная Г., 30 лет, имела III А стадию ВИЧ-инфекции — СПИД-связанный комплекс (ССК), рецидивы ПГ до 10 раз в год. Через полгода выявлены сиалоадентит цитомегаловирусной этиологии, распространенная форма ПГ (орофациальный и генитальный — ВПГ-1 и ВПГ-2). Через год отмечалось прогрессирование ВИЧ-инфекции в IV стадию (СПИД), имеющее крайне тяжелое течение и приведшее к смерти больной. Частота рецидивов ПГ была до 20 раз в год, т. е. практически это непрерывно рецидивирующая форма ГВИ. Отмечалось образование длительно не заживающих, глубоких, болезненных эрозий и язв с неровными краями (Рахманова А. Г., Исаков В. А., 1989). Клиническое ухудшение сопровождалось негативной иммунологической динамикой: резкое снижение CD3, CD4 Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, снижение их функциональной активности (табл. 63).

Таблица 63

**Соотношение субпопуляций лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных, имеющих герпес (в реакции с моноклональными антителами)**

Группы обследованных	Субпопуляции лимфоцитов, %		CD4/CD8	Количество	
	CD4	CD8		лейкоцитов	лимфоцитов
Доноры крови ( $n = 15$ )	39,5 ± 4,3	28,2 ± 1,4	1,4	5,75 ± 1,25	2,01 ± 0,17
ВИЧ-инфекция в сочетании с герпесом:					
без прогрессирования ВИЧ-инфекции ( $n = 20$ )	34,6 ± 1,2	35 ± 1,3	0,83**	5,9 ± 1,0	1,79 ± 0,16
с прогрессированием ВИЧ-инфекции ( $n = 15$ )	33 ± 1,1*	41 ± 2,1**	0,80**	4,75 ± 0,87	1,62 ± 0,14*
больные с простым герпесом ( $n = 25$ )	35,6 ± 1,2	35 ± 1,3	1,04*	6,2 ± 1,1	1,75 ± 0,18

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями у доноров;

\*\*  $p < 0,01$  по сравнению с показателями у доноров.

Таким образом, ГВИ у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом часто имеют тяжелое и длительное клиническое течение с генерализацией инфекционного процесса, развитием осложнений и онкопатологии. При этом нередко больной инфицирован одновременно ГВ нескольких типов, в результате чего ГВИ может приобретать непрерывно рецидивирующий характер и в конечном итоге способствует прогрессированию клиники с активной репликацией ВИЧ. Считают, что у женщин рецидивирующий герпес, вызванный ВПГ-2, может привести к возникновению карциномы шейки матки (Степанова Е. В., 2009).

На фоне ВИЧ-инфекции возможно развитие крайне редкой формы ПГ — *герпетического фолликулита*, который бывает исключительно

но у мужчин в зоне роста бороды и усов, реже — в области груди и шеи.

*Врожденная инфекция*, обусловленная ВПГ, как и *приобретенная* ГИ, может протекать в локализованной, распространенной и генерализованной формах. При диссеминированной инфекции поражаются жизненно важные органы с развитием энцефалита, гепатита, пневмонита, с поражением кожи и слизистых оболочек (либо без их поражения). Отсутствие терапии приводит к летальности до 65 % (Степанова Е. В., 2009).

*Опоясывающий герпес у ВИЧ-инфицированных пациентов.* Н. В. Сизова с соавт. (2003) наблюдали 16 ВИЧ-инфицированных пациентов с диагнозом ОГ, в том числе 8 мужчин и 8 женщин в возрасте от 19 до 50 лет. Из них 6 человек инфицировалось при внутривенном введении наркотиков, 10 — при половых контактах. Два пациента имели сопутствующий ХГС, а 7 пациентов — ХГС и гепатит В. У 4 пациентов ВИЧ-инфекция впервые выявлена в связи с госпитализацией в инфекционную больницу по поводу ОГ. Остальные пациенты уже наблюдались с диагнозом ВИЧ-инфекции, а 6 из них получали антиретровирусную терапию (АРВТ). У 5 больных срок инфицирования был неизвестен, у остальных сроки инфицирования ВИЧ были от 1 года до 14 лет. По стадиям ВИЧ-инфекции (классификация CDC, 1993) больные распределялись следующим образом: А-2 — 1 человек, В-2 — 10 человек, В-3 — 3 человека, С-3 — 2 человека. В 81,2 % случаев заболевание протекало в легкой и среднетяжелой форме. Тяжелое течение было у 3 больных, заболевание осложнилось серозным менингитом. В 2 случаях сыпь локализовалась на лице, в 14 — на коже грудной клетки. У всех пациентов наблюдался болевой синдром, у 3 пациентов развилась стойкая ПЗН. В клиническом анализе крови общее число лейкоцитов колебалось от  $2,5$  до  $9,0 \cdot 10^9/\text{л}$  (лимфоцитов  $30,8 \pm 2,9 \%$ ). Абсолютное количество CD4 Т-лимфоцитов было от 89 до 614 кл/мкл (в среднем  $296 \pm 37$  кл/мкл), относительное содержание CD4 Т-лимфоцитов 13–28 % (в среднем  $20,4 \pm 1,2 \%$ ).

Особый интерес представляет группа пациентов, получавших АРВТ. В этих случаях реактивация ВВЗ произошла у ВИЧ-инфицированных на фоне АРВТ с положительным эффектом в течение более 4 мес. От общего числа пациентов (72 человека), получающих АРВТ, это составило 6 человек (8,3 %), что соответствует литературным данным (Domingo P., 2001). Вероятно, здесь имела место *парадоксальная реакция*, или так называемый *воспалительный синдром восстановления иммунной системы* (ВСВИС) (*immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS*) на начало антиретровирусной терапии, когда может ухудшиться общее состояние пациента и/или обостриться

ся течение оппортунистической инфекции (Jacobson M. A. [et al.], 2005; Stoll M. [et al.], 2003). Считается, что ВСВИС развивается после начала АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом, высокой вирусной нагрузкой и с существующей оппортунистической инфекцией. Предположительным механизмом возникновения ВСВИС является количественное и качественное восстановление патоген-специфического клеточного и гуморального иммунного ответа против различных возбудителей. Предполагается, что вторичные заболевания при глубокой иммуносупрессии протекают латентно, а при восстановлении клеточного иммунитета — «размаскировываются» проявлением яркой клинической картины (Colebunders R. [et al.], 2006; Manabe Y. C [et al.], 2009). Такая реакция обычно развивается в первые 1—3 мес. после начала АРВТ (Зимина В. Н. [и др.], 2011).

Для пациентов с реактивацией ВВЗ на фоне АРВТ характерно относительно быстрое увеличение CD4 Т-лимфоцитов во время первых недель АРВТ и большая пропорция CD8 Т-лимфоцитов. В группе пациентов, получающих АРВТ, срок инфицирования колебался от 3 до 14 лет (в среднем  $8,8 \pm 2,1$  года). Пациенты данной группы получали АРВТ от 4 до 10 мес., у всех высыпания локализовались на коже грудной клетки, болевой синдром был слабо выражен и практически отсутствовал синдром общей интоксикации. Среднее значение CD4 Т-лимфоцитов в этой группе составило  $267 \pm 90$  кл/мкл ( $19 \pm 2,2$  %). В группе пациентов, не получавших АРВТ, число CD4-клеток было  $310 \pm 37$  кл/мкл ( $20,9 \pm 1,5$  %).

Случай из практики сочетанного поражения герпесвирусами (ЦМВ и ВПГ) ВИЧ-инфицированного пациента.

Больной П., 39 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия В2/III Б. Распространенный микоз кожи. Хронический персистирующий гепатит В. Цитомегаловирусная инфекция, латентная форма. Диарейный синдром. Инфицирован в 1988 г., половой путь заражения. За период 1991—1994 гг. наблюдалось резкое прогрессирование ВИЧ-инфекции, пациент неоднократно был госпитализирован в городскую инфекционную больницу им. С. В. Боткина. Злоупотребляет алкоголем, инвалид I группы.

При первичном обследовании в 1989 г. был выявлен только синдром ПГЛ. С 1990 г. (приблизительно через 1—1,5 года после инфицирования) больной стал отмечать быструю утомляемость, слабость, появились грибковые поражения стоп и себорейный дерматит. С 1991 г. появились раздражительность, эмоциональная лабильность, диарейный синдром (в 1991—1993 гг. эпизоды диареи отмечались почти ежемесячно), ухудшился сон, стало прогрессировать похудание. В 1992 г. при компьютерной томо-

графии (КТ) головного мозга установлена атрофия лобных долей головного мозга. С августа 1992 г. появилась головная боль, в январе 1993 г. госпитализирован в больницу. С момента поступления отмечались лихорадка, нарастающая головная боль, появились менингеальные симптомы. После люмбальной пункции диагностирован менингит, вызванный грибом рода *Rhodotorulla spp.*

Наряду с грибковым менингитом констатирован себорейный дерматит волосистой части головы, ушных раковин, лица, микоз гладкой кожи туловища, онихомикоз кистей и стоп, руброфития стоп, герпетический стоматит, мелкоочаговая пневмония. Положительная реакция Вассермана (++++). Получал терапию: азидотимидин (600 мг/сут), микоцитин, низорал, ацикловир (1000 мг/сут), бисептол, больному неоднократно переливалась донорская кровь и вводился иммуноглобулин.

Повторная госпитализация в стационар с 04.10.1993 г. по 11.03.1994 г. За неделю до госпитализации отмечено ухудшение: повышение температуры до субфебрильных значений, нарастание головной боли, появился кашель. Клинико-лабораторное обследование позволило исключить пневмонию, диагностировать повторно менингит, вызванный грибом рода *Rhodotorulla spp.* Выздоровление от 09.02.1994 г. после контрольной люмбальной пункции и микологического культурального обследования. Наряду с менингитом имелась выраженная гипохромная анемия, лейко- и тромбоцитопения, обострение простого герпеса генитальной и перианальной локализации, рецидивирующий себорейный дерматит. Выявлена отчетливая тенденция к снижению числа субпопуляций Т-лимфоцитов в динамике: CD3<sup>+</sup> (822 – 573 – 420 – 637), CD4<sup>+</sup> (305 – 213 – 155 – 235), CD8<sup>+</sup> (517 – 360 – 265 – 402). Коэффициент CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> оставался равным 0,59.

Проводилось лечение: азидотимидин (600 мг/сут), низорал, затем споранокс по поводу микотического менингита (по 2 капсулы 4 раза в сутки до выписки); неоднократные переливания крови; ацикловир (1000 мг/сут в течение 5 дней), антибиотики (ампиокс, гентамицин), бисептол (по 1 таблетке 2 раза в неделю постоянно); травокорт и травоген (мази) для лечения себореи; витамины, другие симптоматические средства.

Выписан в удовлетворительном состоянии с *диагнозом*: ВИЧ-инфекция, стадия СПИДа. Гипохромная анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Микотическая инфекция, вызванная грибами рода *Rhodotorulla spp.* Рецидив микотического менингита. Локализованная герпетическая инфекция (генитальный и периа-

нальный герпес). Цитомегаловирусная инфекция, латентная форма. Реконвалесцент по сифилису. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Стеатоз печени (больной скончался в конце 1995 г.).

Необходимо отметить возможность рецидивирующего течения ОГ у 10–15 % лиц со сниженным иммунным статусом и у ВИЧ-инфицированных любого возраста, в том числе молодых людей. При этом 20–30 % ВИЧ-инфицированных имеют один и более эпизодов ОГ с поражением нескольких дерматомов и развитием распространенной формы болезни. Более чем у 10 % ВИЧ-инфицированных отмечаются рецидивы ОГ в течение года, а у 15 % больных развивается синдром ПЗН (Степанова Е. В., 2009). Синдром ПЗН является тяжелым осложнением ОГ, характеризуется сильными болями по ходу пораженных дерматомов. К сожалению, боли плохо купируются и могут сохраняться месяцы и годы. Клиника ОГ у ВИЧ-инфицированных нередко сопровождается поражением ЦНС: мультифокальные лейкоэнцефалиты, венитрикулиты, миелиты и миелорадикулиты, невриты зрительного нерва, асептические менингиты. У больных со сниженным иммунным статусом возможно осложнение в виде острого некроза сетчатки, а у ВИЧ-инфицированных при CD4<sup>+</sup> менее 100 кл/мкл — еще и прогрессирующий некроз сетчатки (возможна отслойка сетчатки). Оба осложнения часто заканчиваются слепотой. Диссеминированная форма ОГ развивается у 10 % больных с признаками вторичной иммунологической недостаточности различного генеза: ВИЧ-инфекция, онкологическая патология, заболевания крови, пересадка органов и тканей (Степанова Е. В., 2009).

На фоне латентной ВЭБ-инфекции возможно инфицирование ВИЧ, что бывает нередко. ВИЧ-инфекция приводит к активизации моновулеозной инфекции. При этом чаще выделяется ВЭБ методом ПЦР из материалов, взятых из носоглотки, изменяются титры антител к различным компонентам вируса. У ВИЧ-инфицированных возможно возникновение лимфом, обусловленных ВЭБ. Однако генерализованных инфекций с поражением ЦНС и внутренних органов при моновулеозе обычно не наблюдается (Казанцев А. П., 2003).

В регионах России, где эпидемия ВИЧ-инфекции началась 20–22 года назад (Москва, Санкт-Петербург, Волгоградская область), ВИЧ/СПИД характеризуется рядом особенностей распространения и клинико-лабораторных проявлений (Макарова И. В., 2011; Степанова Е. В. [и др.], 2010). Наблюдается увеличение количества больных в прогрессирующих стадиях ВИЧ-инфекции, в связи с тем что пациенты, находящиеся в стадиях 4А, 4Б, перешли в стадию 4В с развитием оппортунистических заболеваний (Степанова Е. В. [и др.], 2010).

Интересные результаты были получены при изучении клинико-лабораторных особенностей ГИ и хронического гепатита С у больных ВИЧ/СПИД в Волгоградской области (Макарова И. В., 2011). Была изучена клиническая картина у 688 пациентов, морфологические исследования проведены у 70 умерших. Иммунный статус был изучен у 374 больных. Группы обследованных лиц: больные ВИЧ-инфекцией — 239 чел., в том числе в сочетании с ПГ — 99 чел., в сочетании с ОГ — 40 чел., в сочетании с СК — 8 чел., в сочетании с ХГС — 114 чел., больные ПГ — 76 чел., больные ХГС — 112 чел.

Простой герпес занимает 2-е место в структуре вторичных инфекций; в динамике инфекционного процесса у больных ВИЧ-инфекцией острые формы ГИ по мере прогрессирования иммунодефицита встречаются все реже, уступая место хроническим формам, клинически приобретающим характер рецидивирующей инфекции.

Выявлено, что у больных ВИЧ-инфекцией ОГ чаще развивается в стадиях 4А—4В ВИЧ-инфекции. Особенностью ОГ явилось затяжное течение и рецидивирование у молодых людей. У 32 из 40 больных поражение кожи протекало с образованием пузырей на фоне выраженной отечности, сопровождалось болезненностью, везикулезные высыпания трансформировались в буллезные у больных с количеством  $CD4^+$  клеток ниже 450 в 1 мкл.

Показано, что для микст-инфекции ВИЧ + ХГС характерны не только недостаточность Т-клеточного звена иммунитета и фагоцитоза, но и напряжение гуморального звена иммунитета: повышение в крови циркулирующих IgA, IgM, IgG. Результаты клинико-лабораторного обследования больных микст-инфекцией (ВИЧ-инфекция + ХГС) свидетельствуют о взаимовлиянии этих двух нозологических форм. Это подтверждается более выраженным проявлением иммуносупрессии по таким показателям, как уровень в крови  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD16^+$  и  $CD20^+$  клеток (Макарова И. В., 2011).

В Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (СПб. Центр СПИД) в последние годы отмечено частое обращение больных за медицинской помощью на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с множественными тяжелыми оппортунистическими и вторичными заболеваниями. Растет количество пациентов с кандидозом, токсоплазмозом, пневмоцистной пневмонией, вирусными, злокачественными заболеваниями, сохраняется высокий уровень заболеваемости бактериальными инфекциями. Возросла обращаемость пациентов и на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, что связано с прогрессированием сопутствующих заболеваний, таких как гнойно-воспалительные осложнения в связи с внутривенным введением наркотиков, обострение хронических вирусных гепатитов и другие (Степанова Е. В. [и др.], 2010).

Больные пневмоцистной пневмонией часто выявляются уже на поздней стадии пневмонии, с содержанием количества  $CD4^+$  лимфоцитов менее 200 кл/мкл и поступают в стационар в тяжелом состоянии с выраженной дыхательной недостаточностью. Токсоплазменная инфекция у больных с ВИЧ-инфекцией обычно протекает в форме энцефалита, абсцессов головного мозга; генерализованный токсоплазмоз — с поражением различных органов, при снижении количества  $CD4^+$  лимфоцитов менее 100 кл/мкл.

Генерализованная форма цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) протекает с поражением слюнных желез, легких, миокарда, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, предстательной железы, гипофиза, в 6,6 % наблюдается цитомегаловирусный ретинит. Локализованная форма простого герпеса (генитальный, орофациальный, кожная форма), даже имеющая рецидивирующее течение, развивается при умеренном или легком нарушении иммунного статуса, а распространенная форма, язвенно-некротическая и генерализованная — у больных с показателями  $CD4^+$  лимфоцитов 200—300 кл/мкл.

Более чем у 20 % лечившихся в стационаре больных с ВИЧ-инфекцией отмечались гнойно-бактериальные процессы, которые характеризовались развитием сепсиса, абсцессов, флегмон, остеомиелитов и других осложнений. Сепсис наблюдался преимущественно у инъекционных наркопотребителей, сопровождался развитием язвенного тромбоза клапанов и пристеночных подклапаных структур с множественными эмболическими поражениями и септическими инфарктами внутренних органов. Развитие у активных инъекционных наркопотребителей с ВИЧ-инфекцией вирусных гепатитов, ускоряющих формирование цирроза печени, присоединение гнойно-септических осложнений обуславливало неблагоприятный прогноз.

По материалам СПб. Центра СПИД, в последние три года госпитализация возросла более чем на 20 %, в 1,6 раза увеличивается количество больных с прогрессирующими и поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Стадия вторичных заболеваний требует расширенной и углубленной диагностики с использованием современных методов вирусологических, иммунологических, инструментальных, аппаратных исследований, в том числе КТ, ядерно-магнитное резонансное исследование (ЯМРИ). Нередко возникают сложности в диагностике туберкулеза, генерализованной ЦМВИ, лимфопролиферативных и других заболеваний, что связано с развитием нескольких маркерных инфекций и (или) вторичных заболеваний, наличием поражений различных органов (Степанова Е. В. [и др.], 2010).



Е. В. Степановой с соавт. (2004) были изучены особенности клинической картины ВИЧ/СПИДа у 62 больных, 30 из которых умерли от СПИДа. Наблюдаемые пациенты были в возрасте от 26 до 61 года, 75 % составляли мужчины и 25 % — женщины. *Генерализованная форма цитомегаловирусной инфекции* (16 %) протекала с поражением слюнных желез, легких, миокарда, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, предстательной железы, гипофиза, в 2 случаях (3,2 %) наблюдался ЦМВ-ретинит. Простой герпес отмечался в 14,5 % случаев, причем в 9,7 % случаев (у 6 человек) он проявлялся язвенно-некротическим поражением кожи и слизистых оболочек, в 3,2 % случаев (у 2 человек) диагностировался герпетический пневмонит. Синдром истощения установлен у 20 % больных, а ВИЧ-ассоциированная деменция — в 13 % случаев. Поверхностные грибковые поражения были выявлены у 25 % и сопровождались поражением кожи — гладкий микоз кожи, микотическое поражение стоп и онихомикоз.

Ведущими причинами смерти пациентов в стадии СПИДа, не получавших антиретровирусную терапию, являлись генерализованная криптококковая инфекция (23,3 %), в том числе криптококковый менингоэнцефалит (13,3 %) и криптококковый сепсис (10 %); генерализованная форма ЦМВ-инфекции (20 %), генерализованный туберкулез (20 %) с гематогенной диссеминацией во все внутренние органы, включая головной мозг, и пневмоцистная пневмония (13,3 %). Диссеминированная СК (ВГЧ-8) и прогрессирующая форма криптоспоридиоза встречались в 6,7 % случаев (Степанова Е. В. [и др.], 2004).

Н. А. Фарбер и В. М. Жданов (1986) приводят результаты сопоставления ЦМВИ и СПИДа по сходным и отличительным проявлениям, дают оценку возможности их специфической лабораторной диагностики, перспектив лечения и профилактики. Эти данные и сегодня представляют определенный исторический интерес.

#### **Сходство между ЦМВИ и СПИДом:**

1. Значительная частота обнаружения ЦМВИ при СПИДе. Антитела к ЦМВ выявляют у 94—100 % больных СПИДом, что дало повод считать эти антитела «суррогатными маркерами СПИДа» на том этапе, когда специфическая диагностика последнего еще не была разработана.

2. Обнаружение генома ЦМВ в клетках саркомы Капоши при СПИДе и в лейкоцитах больных.

3. Механизмы передачи обеих инфекций могут быть идентичными. К ним в первую очередь относятся половые контакты, так как при обследовании пациентов выявляли этиологические агенты обоих заболеваний в сперме. Английские врачи показали, что у муж-

чин-гомосексуалистов антитела к ВИЧ и ЦМВ обнаруживаются значительно чаще, чем у мужчин-гетеросексуалистов. Например, антитела к ВИЧ выявлены у 10 из 94 гомосексуалистов и ни в одном случае из 336 гетеросексуалистов, а антитела к ЦМВ, соответственно, у 75 из 94 гомосексуалистов и у 141 из 336 мужчин-гетеросексуалистов. Титры антител к ЦМВ у серопозитивных гомосексуалистов были выше, чем у серопозитивных гетеросексуалистов.

Установлена связь обоих заболеваний с трансфузиями крови или ее препаратов, а также наличие механизмов перинатального инфицирования новорожденных при ЦМВИ и СПИДе.

4. Развитие стойкой иммуносупрессии в патогенезе сравнимых инфекций играет первостепенную роль и касается главным образом повреждения Т-клеточного звена иммунитета. Выявленное избирательное поражение CD4-лимфоцитов с менее существенными изменениями CD8-клеток, снижением коэффициента CD4/CD8 также характерны не только для СПИДа, но и для ЦМВИ. В обоих случаях страдает функция натуральных киллеров.

#### **Различия между ЦМВИ и СПИДом:**

1. Заслуживает внимания высокая частота обнаружения ЦМВИ у больных СПИДом. Однако при этом следует иметь в виду, что ЦМВ отличается убиквитарным распространением и выявляется особенно часто (93 %) у гомосексуалистов, хотя нередко изолируется также и от гетеросексуалистов (54 %). ЦМВ — один из наиболее распространенных вирусов, который может сохраняться в организме человека пожизненно в латентном состоянии. При развитии активных форм инфекции возникает широкий спектр клинических проявлений. К факторам естественной иммуносупрессии, способствующей реактивации ЦМВ, относится состояние беременности, а мощным экзогенным фактором такой провокации является лекарственная иммуносупрессия у реципиентов после пересадки органов и тканей.

Вирусы ВИЧ имеют более широкое распространение по сравнению с данными официальной статистики. Вместе с тем вызываемое ими заболевание встречается существенно реже, чем ЦМВИ. Имеются случаи СПИДа без обнаружения ЦМВ.

2. Обнаружение генома ЦМВ в клетках требует осторожной оценки, так как установлена гомология между геномом ЦМВ и ДНК человека.

3. Механизмы передачи могут быть общими при различных вирусных инфекциях. Так, все способы распространения ВИЧ и ЦМВ прослеживаются и при вирусном гепатите В. Однако попытка отождествлять на этом основании СПИД и гепатит В оказалась несостоятельной.

4. Иммунодепрессивный эффект характерен для многих инфекций вирусной этиологии, но по силе повреждающего действия на Т-клетки ЦМВ уступает только возбудителю СПИДа. Принято считать, что ЦМВ индуцирует иммуносупрессию не столь необратимую и протяженную во времени, как при СПИДе, хотя в отдельных случаях эти нарушения и при ЦМВИ проявляются в течение многих лет. Имеются и другие частные различия между обеими инфекциями.

Авторы делают вывод о том, что ЦМВИ и СПИД — две обособленные нозологические формы, хотя эти два заболевания весьма часто сочетаются. При этом взаимодействие между двумя вирусами приводит к дополнительной иммуносупрессии. ЦМВ является одним из основных возбудителей вторичных (оппортунистических) инфекций при СПИДе, вызывая при этом риниты, энцефалиты, пневмонии и другие заболевания. Кроме этого, установлено, что практически все бессимптомные носители ВИЧ переносят ЦМВИ. Ассоциация ЦМВ и ВИЧ создает обычно предпосылки для диссеминации возбудителей и генерализации ЦМВИ. У таких больных ЦМВИ нередко проявляется высокой лихорадкой, гранулоцитопенией, тромбоцитопенической пурпурой, макулопапулезной сыпью, интерстициальной пневмонией, энцефалитом и язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, которые в совокупности приводят к летальному исходу. Конечно, клиническое предположение о смешанной инфекции ЦМВ и ВИЧ нуждается в верификации специфическими лабораторными методами (Рахманова А. Г., Исаков В. А., Чайка Н. А., 1990).

Общепринятой классификации клинических форм цитомегалии не существует. Считаем целесообразным выделить следующие **клинические формы цитомегаловирусной инфекции** (Шишкин М. К., Исаков В. А., Ермоленко Д. К. [и др.], 2005):

А. *Приобретенная цитомегалия:*

- 1) латентная (локализованная) форма;
- 2) острая моноклеозная форма;
- 3) генерализованная форма цитомегалии.

Б. *Врожденная цитомегалия:*

- 1) острая форма;
- 2) хроническая форма.

В. Цитомегалия у ВИЧ-инфицированных и других лиц с ослабленным иммунитетом.

ВГЧ-6. Для пациентов с иммунодефицитными состояниями (больных ВИЧ-инфекцией и СПИДом, пациентов после трансплантации, новорожденных и др.) ГВИ представляет опасность и может приводить к тяжелому течению основного заболевания с летальным исходом. У иммунодефицитных больных ВГЧ-6 может быть причиной

лихорадки, нарушения функции и отторжения трансплантата, пневмонии, гепатитов, поражений ЦНС и супрессии костного мозга (Ab-lashi D. V. [et al.], 1988; Asano Y. [et al.], 1992). ВГЧ-6-инфекция является оппортунистической у реципиентов органов и тканей при трансплантации и может представлять угрозу для жизни пациентов (Евсюкова И. И. [и др.], 1997).

Роль ВГЧ-6 как кофактора при ВИЧ-инфекции и СПИДе обеспечивается его способностью инфицировать, реплицироваться и разрушать CD4<sup>+</sup>-клетки, а также способностью индуцировать экспрессию CD4 в CD4<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, что делает их восприимчивыми к ВИЧ-1-инфекции. У ВИЧ-инфицированных больных ВГЧ-6 обнаруживается в различных тканях (нервной, лимфоидной), у погибших от СПИДа выявляется ДНК ВГЧ-6 в очагах демиелинизированной ткани (Komaroff A. L. [et al.], 1991; Melbye M. [et al.], 1984). Реактивация ВГЧ-6 у ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов, как правило, не приводит к значительному ухудшению развития основного заболевания. Хотя были описаны случаи возникновения у ВИЧ-инфицированных энцефалитов и пневмоний, связанных с реактивацией ВГЧ-6. У детей, внутриутробно инфицированных ВИЧ-1, первичная ВГЧ-6-инфекция способствовала более быстрому развитию нарушений, вызываемых ВИЧ в течение первого года жизни ребенка. Тем не менее высокие уровни антител к ВГЧ-6 не свидетельствуют о прогрессировании ВИЧ-инфекции и ее переходе в стадию СПИДа. Показано также, что первичная ВГЧ-6-инфекция или реактивация этой инфекции чаще всего наблюдается у больных на терминальной стадии ВИЧ-инфекции (Семериков В. В., 2007; Takashi K. [et al.], 1988).

ВГЧ-6 может участвовать в патогенезе фатальных интерстициальных пневмоний у детей. Случаи фатальных инфекций, вызванных ВГЧ-6, были описаны как у иммунокомпетентных лиц, так и у ВИЧ-инфицированных, а также у больных после пересадки печени (Евсюкова И. И. [и др.], 1997).

*Клинико-иммунологическая характеристика саркомы Капоши.* Саркома Капоши, обусловленная ВГЧ-8, как онкопатология у больных ВИЧ-инфекцией имеет склонность к агрессивному течению, часто носит генерализованный характер и сочетается с другими инфекциями. Последнее обусловлено тем, что, как правило, СК развивается у больных с выраженным иммунодефицитом, когда в стадии СПИДа число CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 200 кл/мкл.

Анализ клиники 8 больных эпидемической СК показал, что заболевание развивается быстро, почти внезапно, характеризуется появлением множественных высыпаний на коже и слизистых оболочках (Макарова И. В., 2011). Поражения локализуются на голове, лице

(кончике носа, ушных раковинах), ладонях и туловище. Большие скопления элементов были на внутренней поверхности верхней трети бедер или в надлобковой области, а также в области гениталий; распространенные изолированные элементы на туловище, не переходящие на лицо и конечности. У 1 больного высыпания на голенях и стопах распространились на подошвы, образовав огромные бляшки, причиняя боль при ходьбе. Высыпания у 1 больного располагались симметрично и линейно, группируясь вокруг кожных складок. Не удалось выявить факторы, предрасполагающие к тому или иному месту распространения высыпаний.

Скорость распространения элементов опухоли, темп прогрессирования болезни и ее осложнения у наблюдаемых больных очень сильно различались. У 2 пациентов появлялись лишь несколько элементов, которые медленно прогрессировали и не доставляли неудобств. У 4 больных СК протекала с обширными быстро прогрессирующими высыпаниями, приводя к возникновению значимых косметических дефектов или функциональных нарушений.

Автору не удалось четко выявить зависимость вероятности регрессии при проведении АРВТ от обширности поражения и степени тяжести СК: у 2 пациентов регрессия элементов начиналась через много месяцев после начала АРВТ, а у 2 больных быстрое ухудшение течения СК возникло вскоре после начала эффективной АРВТ. Немногочисленность группы больных не дает достаточных сведений для основополагающих заключений, но неблагоприятный исход болезни у пациентов с СК указывает на такие клинические проявления, как стойкая лихорадка неясного генеза, значительная потеря массы тела, обширность поражения кожи. Из 8 больных у 6 помимо поражения кожи были выявлены поражения внутренних органов: желудка и 12-перстной кишки (4 пациента, в том числе у 1 из них — в сочетании с поражением легких), легких (2 пациента).

В качестве примера приводим выписку из истории болезни больного С.

Больной С., 33 года, находился на стационарном лечении в ГУЗ ВО КИБ № 1 с 19.05.2010 г. по 16.06.2010 г. Основной диагноз: внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония ДН 0 (дыхательная недостаточность) средней тяжести. Осложнение: левосторонний плеврит.

ВИЧ-инфекция стадия 4В с проявлениями множественных инфекций. Хронический пиелонефрит, обострение. Саркома Капоши. Хронический вирусный гепатит С, фаза репликации, минимальной степени активности. Гипохромная анемия легкой степени тяжести. Артериальная гипертензия III степени, риск 2.

Поступил с жалобами: слабость, недомогание, быстрая утомляемость, повышение температуры тела, появившиеся изменения на коже лица, туловища и конечностей. Анамнез заболевания: 6 мес. назад на лице, туловище и конечностях появились багровые пятна. Не лечился, к врачу не обращался. Примерно 3 мес. назад пятна стали увеличиваться в размерах, появились новые высыпания. Обратился к дерматологу, 2 мес. назад был направлен в ОКИБ № 1. После выписки из стационара обследовался на кафедре кожно-венерических болезней. Был поставлен диагноз ангиосаркома Капоши, который подтвержден гистологически. Центром СПИД больной был направлен в ОКИБ № 1.

Анамнез жизни: ХГС с 2002 г., ВИЧ-инфекция с 2001 г., АРВТ получает с 15.04.2010 г.

Эпидемиологический анамнез: проявления саркомы Капоши в течение 6 мес. на коже лица, туловище, конечностях; употребление наркотиков — последний раз 5 лет назад (героин); употребляет некипяченую воду. Ухудшение самочувствия связывает со стрессовой ситуацией в семье.

Объективный осмотр: состояние больного средней тяжести за счет интоксикации, местных проявлений ангиоматоза; общее питание нормальное; кожные покровы бледные, проявления СК на лице, туловище, конечностях — багровые пятна сливного характера, диаметр 1–1,5 см (рис. 21, см. цв. вклейку), отечность кожи; пятна на туловище крупнее — от 1,5 до 4–5 см в диаметре, пятна возвышаются над кожей, плотные, безболезненные при пальпации. Зуда кожи и геморрагических проявлений нет, миндалины не увеличены, на нёбе имеются синюшные пятна.

Увеличены периферические лимфатические узлы: затылочные, заднешейные, подчелюстные, подключичные до I размера, безболезненные при пальпации. Дыхание 20 в минуту, жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушенные, пульс удовлетворительного напряжения, ритмичный, 92 уд/мин, АД 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложенный белым налетом, живот при пальпации мягкий, болезненный в правом подреберье. Печень выступает на 3–4 см от края реберной дуги, край плотный, селезенка не увеличена. Менингеальных знаков нет; мочеиспускание без особенностей, симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Стул оформленный, цвет темный.

*Лабораторные и инструментальные исследования:* общий анализ крови (ОАК): эритроциты —  $3,9 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин — 106 г/л, цветовой показатель — 0,92, тромбоциты —  $245 \cdot 10^9/л$ , лейкоциты —  $8,0 \cdot 10^9/л$ , лимфоциты — 43 %, эозинофилы — 1 %, нейтрофилы: палочкоядерные — 5 %, сегментоядерные —

40 %, базофилы — 0 %, моноциты — 3 %, СОЭ — 20 мм/ч. Анализ мочи: уд. вес 1014, белок 0,074 г/л, лейкоциты 4—5 в поле зрения, эритроциты 4—2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: билирубин 16,0 — 4,0 — 12,0 мкмоль/л, тимоловая проба — 18,6 ед., АлАТ — 0,1 мкмоль/л; протромбиновое время — 17,5 с.

Иммунный статус: CD4<sup>+</sup> 261, CD8<sup>+</sup> 1712, CD4/CD8 0,16, РНК HIV-1 1450 копий/мл. Маркеры: анти-HIV — полож., HbsAg — отр., анти-HCV — полож.

Гистологическое исследование № 14839-9: исследован биоптат кожи живота. Описание гистологического препарата: эпидермис атрофичен, в дерме — умеренно густой инфильтрат из гистиоцитов, лимфоидных клеток, фибробластов; множество вновь образованных сосудов, обилие расширенных сосудов, заполненных кровью («кровяные озера»). Диагноз: гистологическая картина свидетельствует в пользу идеопатической геморрагической ангиосаркомы Капоши (ангиоматозный тип).

Рентгенография органов грудной клетки: левосторонняя нижнедолевая пневмония, левосторонний плеврит.

УЗИ органов брюшной полости: очаговые изменения в структуре печени (гемангиома?), диффузные изменения в поджелудочной железе.

Лечение: диета, преднизолон в/в струйно 120 мг, NaCl 0,9 % 400 мл с дексаметазоном — 16 мг, лазикс 4,0 в/в струйно, дибазол 1 % — 4,0 с папаверином 2 % — 2,0 в/м при повышении АД, капотен 25 мг сублингвально при повышении АД, амикацин 500 мг 3 р/д в/м, этамзилат 12,5 % — 2,0 в/м 2 р/д, аскорбиновая кислота 5 % — 10,0 в/в струйно, аскорутин 2 т. 3 р/д, проспидин 100 мг 1 р/д в/м, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> 2,0 в/м через день, В<sub>12</sub> 500 мг в/м, фосфоглив 2 кап. 3 р/д, трентал 1 т. 3 р/д, эпивир 0,05 2 р/д, зерит 0,4 2 р/д, презиста 0,6 2 р/д, ритонавир 0,1 2 р/д, ципрофлоксацин 1 т. 2 р/д.

Анализируя лабораторные показатели у больных саркомой Капоши (табл. 64), можно отметить, что имеют место выраженные изменения в гемограмме, наиболее закономерными для больных являются анемия (гемоглобин  $104,0 \pm 7,18$  г/л), снижение содержания эритроцитов ( $3,2 \pm 0,64$  г/л), тромбоцитопения ( $152,0 \pm 16,4 \cdot 10^9$ /л), что связано с непосредственным действием ВИЧ на кроветворную систему и с аутоиммунной агрессией. Имеют место также моноцитоз ( $12,0 \pm 2,02$  %), нейтропения ( $45,5 \pm 2,57$  %), относительная лимфопения ( $24,5 \pm 4,63$  %), резкое повышение показателя СОЭ ( $39,5 \pm 8,53$  мм/ч).



**Показатели периферической крови у больных ВИЧ-инфекцией  
в сочетании с саркомой Капоши**

Показатели (степень достоверности отличий « <i>p</i> »)	Эпидемическая СК, ( <i>n</i> = 8)	Контрольная группа, ( <i>n</i> = 30)
Гемоглобин, г/л ( <i>p</i> > 0,10)	104,0 ± 7,18	145,7 ± 10,5
Эритроциты, · 10 <sup>9</sup> /л ( <i>p</i> < 0,05)	3,2 ± 0,64	4,7 ± 0,12
Тромбоциты, · 10 <sup>9</sup> /л ( <i>p</i> < 0,01)	152,0 ± 16,4	228,0 ± 16,0
Лейкоциты, · 10 <sup>9</sup> /л ( <i>p</i> < 0,01)	4,0 ± 0,67	6,2 ± 0,13
СОЭ, мм/ч ( <i>p</i> < 0,001)	39,5 ± 8,53	7,0 ± 1,26
Нейтрофилы, % ( <i>p</i> < 0,01)	45,5 ± 2,57	58,4 ± 1,13
Лимфоциты, % ( <i>p</i> < 0,01)	24,5 ± 4,63	31,7 ± 1,20
Моноциты, % ( <i>p</i> < 0,01)	12,0 ± 2,02	4,1 ± 1,73

При изучении некоторых показателей иммунной системы выявлено глубокое угнетение иммунитета, проявившееся в резком снижении количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов при нормальном соотношении CD8<sup>+</sup> клеток и, соответственно, в снижении индекса CD4/CD8 (0,55 ± 0,08), что объясняется прежде всего характерным избирательным действием самого ВИЧ на CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты. Наряду с изменением в Т-клеточном звене наблюдается нарушение функции гуморального иммунитета, снижается количество В-лимфоцитов.

Таким образом, у больных СК как суперинфекции ВИЧ/СПИД имеются изменения в иммунном статусе. Выраженный иммунодефицит при ВИЧ-инфекции обуславливает тяжелую симптоматику клинических проявлений и быстрое прогрессирование СК, приводящие к летальному исходу.

Коррелятивный анализ показал, что к лабораторным показателям, которые позволяют прогнозировать продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов с СК, относятся количество лимфоцитов CD4 (*r* = 0,76), иммунорегуляторный индекс — отношение CD4/CD8 (*r* = 0,62), гематокрит (*r* = 0,53), а также уровень сывороточного ВИЧ-антигена p24 (*r* = 0,48).

Наблюдения И. В. Макаровой (2011), данные анализа историй болезней пациентов, ранее находившихся в стационаре по поводу ВИЧ/СПИД с клиникой СК, позволили систематизировать клинико-лабораторные показатели, определяющие прогноз течения болезни (табл. 65).

Из 8 больных с СК у 7 продолжительность жизни с момента клинических проявлений болезни не превышала 1 года, в том числе у 4 пациентов она была менее 6 мес. Причем непосредственной причиной смерти была не саркома Капоши, а прогрессирующее течение СПИДа с присоединением других вторичных инфекций. Тем не менее наличие СК может служить оценочным показателем неблагоприятного прогноза ВИЧ-инфекции (Макарова И. В., 2011).

**Прогноз исхода болезни у больных СПИДом  
в связи с развитием саркомы Капоши**

Данные анализа историй болезней пациентов	Клинико-лабораторные показатели, определяющие прогноз течения болезни	
	Удовлетворительный прогноз (все из перечисленного)	Неудовлетворительный прогноз (любой из перечис- ленных)
Характеристика опухоли	Ограничивается кожей и/или лимфатическими уз- лами и/или минимальные высыпания на слизистых оболочках полости рта. (Ограничивается нёбом без вовлечения лимфатических узлов)	Опухоль-ассоциирован- ный отек или язвы. Обширные высыпания на слизистых оболочках по- лости рта. Поражение желудоч- но-кишечного тракта. Поражение других внут- ренних органов
Иммунная система Системные заболевания	CD4 клеток $\geq 200$ /мкл Отсутствие вторичных ин- фекций или кандидоза	CD4-клеток $< 200$ /мкл Наличие вторичных ин- фекций, кандидоза, дру- гих опухолей (например, лимфома)

## 8.2. Герпес у онкогематологических больных

Клиническое течение ВПГ- и ЦМВ-инфекций во многом определяется особенностями поражения иммунной системы при различных нозологических формах. Иммунодефицит при лейкозах обусловлен как поражением кроветворных клеток, так и проводимой противоопухолевой химиотерапией, воздействующей не только на опухолевый клон, но и на интактные иммунокомпетентные клетки.

В структуре инфекционных осложнений у больных лейкозами, особенно при трансплантации костного мозга (ТКМ), значительную роль играют герпесвирусы, которые вызывают тяжелые осложнения у онкогематологических больных. Особую актуальность ЦМВ-инфекция имеет у больных лейкозами, подвергнутых ТКМ (Чеботкевич В. Н. [и др.], 1997; Tchebotkevitch V. [et al.], 1995), у лиц, получающих многократные инфузии крови и ее препаратов (табл. 66).

У иммунокомпетентных лиц контакт с ЦМВ-инфекцией протекает бессимптомно, но при ослаблении иммунитета болезнь приобретает клинически выраженный характер. По данным американских исследователей, более 60 % людей старше 35 лет имеют комплемент-связывающие антитела к ЦМВ, т. е. они имели контакт с ЦМВ и могут быть потенциальными его носителями. Также особый интерес

представляет проблема ЦМВ-осложнений при ТКМ у онкогематологических больных. Установлено, что у половины всех больных, подвергнутых ТКМ, наблюдается ЦМВ-инфекция различной степени тяжести. Клинические проявления ЦМВ-болезни у реципиентов органов и тканей возникают преимущественно не в период индукции гемоиммунодепрессии (до трансплантации), а в первые 3–16 нед. после трансплантации (Apperly J. F. [et al.], 1988; Meyers J. D. [et al.], 1986). Это говорит о связи активации ЦМВ у реципиентов со сложными иммунологическими взаимоотношениями организма больного и пересаженного органа.

Таблица 66

**Частота герпесвирусных инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями**

Заболевания	Число больных	Частота диагностики вирусов герпеса, %			
		ВПГ	ВОГ	ЦМВ	ВЭБ
Острый лейкоз*	37	57	5	10	5
Солидные опухоли*	72	29	4	2	0
ТАЛКМ**	22	0	4,5	45	0
ТАКМ**	58	6,8	5,1	21	1,25

\* Anderson [et al.], 1984.

\*\* Чеботкевич В. Н., Волков А. В., Исаков В. А., Моисеев С. И., 2002.

Обозначения: ТАЛКМ — трансплантация аллогенного костного мозга; ТАКМ — трансплантация аутологичного костного мозга.

При ТКМ у больных гемобластозами летальность от цитомегаловирусной пневмонии может достигать 80 % даже в ведущих гематологических клиниках. ЦМВ играет главную роль в развитии вирусных осложнений у больных с ТКМ, поэтому он привлекает наибольшее внимание как гематологов, так и вирусологов и иммунологов.

Герпесвирусная инфекция, в частности ВПГ-2, может выступать (возможно, в ассоциации с ЦМВ, хламидиями и микоплазмами) и в качестве индуктора развития дисплазии и поддержания ее в состоянии стабилизации. Особенно тщательно должны обследоваться и наблюдаться женщины, у которых определяются признаки инфицированности ВПГ-2 в сочетании с ВПЧ. Такие пациентки имеют повышенный риск возникновения рака шейки матки (Башмакова М. А. [и др.], 2002; Чеботкевич В. Н., Абдулкадыров К. М., 2002). Вирус Эпштейна — Барр способен вызывать лимфому Беркитта и назофарингеальную карциному. Многочисленные ГВ животных также вызывают у своих хозяев онкологические заболевания: саркомы, лимфомы и аденокарциномы.

При СПИДе цитомегаловирус (ЦМВ) часто поражает орган зрения, а у иммунодефицитных онкогематологических больных наибольшей проблемой является патология органов дыхания. Неясен также вопрос, действительно ли ГВ играют монополярную роль в возникновении инфекционных осложнений или болезнь развивается при участии других инфекционных агентов, в частности респираторных вирусов.

Вирусные инфекции сопровождаются снижением защитных механизмов иммунной системы с первичным инфицированием вирусами или их реактивацией. У больных опухолями лимфатической системы (ОЛС) в патологический процесс непосредственно вовлечены клетки иммунной системы, поэтому важно было установить взаимосвязь степени выраженности вторичной иммунной недостаточности с активацией вирусной инфекции (Йовдий А. В. [и др.], 2010). Методом ПЦР обследована кровь 78 пациентов и выделена группа вирусинфицированных больных, которая составила 23 человека (29,5 %). Распределение маркеров вирусной инфекции: ВГВ — 6 пациентов (23,1 %), ВГС — 8 (30,8 %), ЦМВ — 7 (26,9 %), ВПГ-1/2 — 4 (15,4 %), ВЭБ — 1 (3,8 %). При этом у 3 пациентов было обнаружено сочетание инфекционных маркеров: ЦМВ и ВПГ, ВГС и ВЭБ, ВГВ и ВПГ.

Иммунологическое обследование включало определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), показателей функциональной активности нейтрофилов, субпопуляционный состав лимфоцитов, а также показателей спонтанной и стимулированной продукции цитокинов мононуклеарами крови. (Статистический анализ выполнен с использованием программы STATISTICA 6.0.) Данные представлены в виде медиан и квартилей. Достоверность различий показателей подтверждалась расчетом критерия Манна — Уитни.

Полученные результаты не выявили достоверных различий в содержании сывороточных иммуноглобулинов и активности нейтрофилов в НСТ-тесте в группах вирусинфицированных и вируснегативных больных. Исследование количественного состава иммунокомпетентных клеток выявило достоверно более низкое значение показателя CD16<sup>+</sup> лимфоцитов в группе пациентов с вирусной контаминацией — 18,4 % (12,0 %; 22,4 %) по сравнению с вируснегативными больными — 20,3 % (16,3 %; 25,6 %,  $p < 0,05$ ). В то же время число CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов и значения иммунорегуляторного индекса не имели существенных различий в выделенных группах. Для определения связи числа CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов с возможным обнаружением маркеров вирусной репликации

у больных ОЛС был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена ( $R_s$ ), который составил  $-0,23$  ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при уменьшении количества  $CD16^+$ -клеток вероятность активации вирусной инфекции у больных ОЛС возрастает (Йовдий А. В. [и др.], 2010).

Выявлен достоверный рост спонтанного уровня ИЛ-1 $\beta$  у больных с маркерами вирусной инфекции — 509,0 пг/мл (306,3 пг/мл; 668,6 пг/мл) по сравнению с вируснегативными больными — 245,6 пг/мл (124,2 пг/мл; 403,6 пг/мл,  $p < 0,05$ ). Статистически достоверного изменения содержания других цитокинов, вырабатываемых как спонтанно, так и после стимуляции фитогемагглютинином, не наблюдалось.

*Частота реактивации герпесвирусов при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.* Общеизвестно, что иммунодепрессивные состояния после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) сопровождаются реактивацией микробных и вирусных патогенов, что приводит к развитию инфекционных осложнений смешанного генеза. В связи с этим исследовали частоту реактивации латентных вирусов герпеса в организме больных на ранних сроках после ТГСК и поиск корреляций с типичными осложнениями в этот период (Чухловин А. Б. [и др.], 2010).

В Институте детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой обследовано 143 больных с различными онкогематологическими заболеваниями, в том числе острый лимфолейкоз ( $n = 51$ ), острый миелолейкоз ( $n = 37$ ), хронический миелолейкоз ( $n = 15$ ), лимфомы ( $n = 9$ ), миелодепрессивный синдром ( $n = 6$ ). Пациентам проводилась аллогенная ТГСК. Больным трансплантировали костный мозг (35 %) или периферические стволовые клетки (65 %). Неродственные ТГСК проводились в 64 % случаев.

Детекцию ДНК ЦМВ, ВПГ и ВЭБ проводили в лейкоцитах периферической крови и костного мозга с помощью стандартизированного метода геноспецифической ПЦР («Интерлабсервис») еженедельно до 100 сут. после ТГСК. Оценивали выраженность острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), регистрировали другие осложнения (пневмонии, неврологические нарушения, мукозиты, циститы).

ВПГ, ЦМВ и ВЭБ выявлялись в клетках крови после ТГСК соответственно в 51 %, 57 % и 45 % случаев (в 2,3–2,5 раза чаще, чем до пересадки). Вид основного заболевания, пол и тип трансплантата не влияли на эти соотношения. В то же время частота выявления ВПГ и ЦМВ зависела от возраста больных, при минимальной частоте выявления в группе 1–4 г. и возрастанием к 10–20 г. Среди больных молодого возраста (менее 21 г.) была найдена корреляция меж-

ду неврологических симптомами и повторным выявлением ВПГ ( $p = 0,002$ ). Кроме того, тяжесть мукозита связана с персистенцией ВПГ или ЦМВ ( $p = 0,02$  или  $0,008$ ). Риск развития кишечной формы острой РТПХ и частота посттрансплантационного геморрагического цистита также коррелировали с активацией ВЭБ ( $p = 0,01$ ).

Таким образом, удалось проследить временную тенденцию реактивации герпесвирусов и постепенное снижение вирусного фона в течение раннего периода после ТГСК. Выявлено наличие ассоциаций между частотой обнаружения ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и некоторыми общими осложнениями алло-ТГСК, что отражает общее снижение клеточного иммунитета у больных после ТГСК. Поэтому расширение спектра диагностируемых инфекционных патогенов (в частности, определение парвовируса В19, ряда патогенных грибов и др.) после ТГСК заслуживает дальнейшего изучения (Чухловин А. Б. [и др.], 2010).

*Распространенность серологических маркеров герпесвирусов у больных хроническим лимфолейкозом.* Вирусные инфекции являются наиболее грозными осложнениями у гематологических больных, получающих лечение согласно современным программам химиотерапии. Среди возбудителей вирусных инфекций чрезвычайно важная роль отводится представителям семейства *Herpesviridae*. В работе изучена частота выявления серологических маркеров ВПГ-1 и ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ, ВВЗ, а также ВГЧ-6 и ВГЧ-8 у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), получавших лечение по программе RFC и с участием Campath-1 (Назарова Е. Л. [и др.], 2010). Было обследовано 52 образца сывороток больных ХЛЛ, преимущественно В-клеточной природы. Методом ИФА проводили выявление серологических маркеров ВПГ-1, ВПГ-2 (антитела класса IgG к ВПГ-1, ВПГ-2, суммарные антитела класса IgM), IgG-антитела к ВГЧ-6 и ВГЧ-8, антитела IgG и IgM к ВВЗ, а также IgG к гликопротеину Е ВВЗ, антитела класса IgM и класса IgG к ядерному и капсидному антигенам ВЭБ, IgM и IgG антитела к ЦМВ с определением авидности последних.

Частота острых стадий вирусных инфекций не превышала 10 % случаев, в частности: суммарные IgM-антитела к ВПГ обнаруживали в 7,7 % наблюдений; ВВЗ-IgM и ВВЗ-gE-IgG — в 9,6 % и 3,9 % случаев соответственно; IgM-антитела к капсидному антигену ВЭБ — у 5,8 % больных и CMV-IgM — у 7,7 % пациентов. При анализе полученных результатов обращалось внимание на отсутствие IgG-антител к ВГЧ-8 во всех исследуемых образцах. В 92,3 % наблюдений выявлены антитела класса IgG к ВГЧ-6, являющегося одним из факторов развития иммунодепрессии. Кроме того, у 98,1 % пациентов были выявлены IgG-антитела к ВПГ-1 и у 19,2 % — IgG к ВПГ-2.

К ВВЗ антитела класса IgG наблюдались у 80,8 % больных. Серологические маркеры ВЭБ, в частности антитела к капсидному и ядерному антигенам, определялись в 36,5 % и 69,2 % случаев соответственно. Во всех исследуемых образцах присутствовали IgG-антитела к ЦМВ в средней концентрации 4,25 МЕ/мл с авидностью 86,9 %.

Кроме того, было выделено 4 группы пациентов в зависимости от наличия антител к различным ГВ. В первую группу вошли 4 больных (7,7 %) с выявленными маркерами трех вирусов: в одном случае наблюдали антитела к ВПГ-1, ВВЗ и ЦМВ, в трех случаях — к ВПГ-1, ВГЧ-6 и ЦМВ. Вторую группу составили 16 человек (30,8 %) с антителами к четырем ГВ. Из них у 6 определялись маркеры ВПГ-1, ВГЧ-6, ВВЗ и ЦМВ; еще у 6 пациентов присутствовали признаки ВПГ-1, ВГЧ-6, ВЭБ и ЦМВ; у 3 — ВПГ-1, ВВЗ, ВЭБ и ЦМВ и в одном случае — ВГЧ-6, ВВЗ, ВЭБ и ЦМВ. Самой многочисленной по числу наблюдений оказалась третья группа — 26 человек (50,0 %), где у каждого больного выделены маркеры пяти вирусов: у 1 пациента — к ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-6, ВЭБ и ЦМВ; у 3 — к ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-6, ВВЗ и ЦМВ и в 24 случаях — к ВПГ-1, ВГЧ-6, ВВЗ, ВЭБ и ЦМВ. В четвертую группу включены 6 пациентов с ХЛЛ, у которых в сыворотке периферической крови были обнаружены антитела к ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-6, ВВЗ, ВЭБ и ЦМВ. Следовательно, в значительном числе наблюдений в сыворотке крови больных ХЛЛ присутствовали маркеры ВПГ-1 типа, ВГЧ-6, ВВЗ и ЦМВ. Причем практически во всех случаях отмечались признаки инфицирования более чем тремя ГВ (Назарова Е. Л. [и др.], 2010).

Учитывая, что течение гематологических заболеваний всегда сочетается с формированием иммунодефицитного состояния, которое усугубляется применением программ современной полихимиотерапии, а также значительную частоту выявления серологических маркеров герпесвирусных инфекций, больные ХЛЛ входят в группу повышенного риска инфицирования и/или реактивации вирусов. Возникновение вирусных осложнений может негативно повлиять на эффективность базисной терапии, течение и исход основного заболевания. Таким образом, важным моментом терапии гематологических больных является динамический серологический контроль маркеров вирусных инфекций, который позволит при выявлении признаков острой фазы инфекции своевременно назначить противовирусные препараты.

*Динамика маркеров герпесвирусов у больных острыми лейкозами в период первого курса полихимиотерапии.* Ранее было показано, что первый этап химиотерапии (ХТ) у больных острыми лейкозами (ОЛ) осложняется активацией ГВ. Тихомиров Д. С. [и др.] (2010) изучили динамику маркеров ГВ у больных ОЛ на первом этапе ХТ



и ее влияние на активность ГВ в период индукции ремиссии у пациентов. Исследовали материалы от 48 больных, страдающих острыми лейкозами, в частности острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 13 человек, острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) — 35 человек, находящихся в отделении высокодозной химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга Гематологического научного центра РАМН. Материал (кровь, бронхоальвеолярный лаваж) обследовали в дни введения цитостатических химиопрепаратов. Методом ИФА определяли IgM- и IgG-антитела к ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ. Вирусспецифические ДНК определяли методом ПЦР.

В дебюте ОЛ у подавляющего числа пациентов (38 из 48) были выявлены маркеры активации ВЭБ (ДНК и/или IgM-VCA/IgG-EA ВЭБ). В процессе лечения наблюдалось снижение частоты выявления ДНК ВЭБ: у больных ОЛЛ — на 28-й день, у больных ОМЛ — на 16-й день терапии. Перед вторым курсом ХТ, когда у подавляющего большинства пациентов констатирована клинико-гематологическая ремиссия, частота выявления лабораторных признаков активации ВЭБ составила 40 % (18 из 48), что статистически достоверно ниже, чем в дебюте (79,2 %,  $p = 0,0001$ ). До лечения лейкоза у 4 больных были выявлены маркеры активации ВПГ-1/2 (ДНК и/или IgM-ВПГ-1/2), у 8 пациентов — маркеры активной ЦМВ-инфекции (ДНК и/или IgM-ЦМВ). После индукционного курса ХТ частота обнаружения маркеров активации ЦМВ и ВПГ-1/2 составила 4 из 48 и 1 из 48 больных соответственно. Такая частота статистически не отличалась от частоты в дебюте заболевания ( $p = 0,419$  и  $0,398$  соответственно). Также обнаружено, что с 21-го по 35-й дни у больных с ОЛЛ отмечались случаи выявления ДНК ВГЧ-6 типа. У большинства больных (46 из 48) на протяжении всего курса ХТ сохранялись высокие титры IgG-ВПГ-1/2 (1 : 6400—1 : 12 800).

Таким образом, в период дебюта ОЛ часто выявляли маркеры активной ВЭБ-инфекции. В процессе ХТ эта частота достоверно снижалась с 79 до 40 %. Частота выявления маркеров активной ЦМВ-и ВПГ-1/2-инфекцией находилась в пределах 10 % и достоверно не изменялась в ходе лечения. Высокие титры IgG-ВПГ-1/2 на всем протяжении индукционной ХТ свидетельствуют о сохранности гуморального звена иммунитета у больных ОЛ (Тихомиров Д. С. [и др.], 2010).

В работе Хоробрых М. Н. с соавт. (2010) дана характеристика вирусных осложнений у больных ХЛЛ на фоне терапии алемтузумабом (моноклональные анти-CD52 антитела). В исследование включено 22 больных ХЛЛ от 42 до 72 лет (медиана — 59 лет). Среди них 11 больных получали монотерапию алемтузумабом по 30 мг 3 раза в неделю в течение 8—14 нед. и 11 пациентов лечились комбиниро-

ванной терапией по программе FluCam — до 6 курсов (алемтузумаб 30 мг, флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней, каждые 28 дней). Профилактику ЦМВ-инфекции проводили ацикловиром 800 мг/сут (12 больных) и ванганцикловиром 900 мг/сут (10 больных).

На фоне лечения алемтузумабом происходила реактивация ЦМВ у 64 % больных при применении препарата в монорежиме и в 2 раза реже (27 %) — у пациентов, которые лечились по программе FluCam. Использование ацикловира сопровождалось у 50 % пациентов реактивацией ЦМВ и клиническими проявлениями в виде длительной лихорадки с необходимостью назначения парентерально ганцикловира. В группе больных, получающих ванганцикловир, бессимптомная реактивация ЦМВ была лишь у 30 % больных (Хоробрых М. Н. [и др.], 2010).

Анализ инфекционных осложнений у больных гемобластозами в Самарском регионе. Инфекционные осложнения могут быть фатальными при гемобластозах и, особенно, при депрессиях кроветворения, если не проводится эффективная антибактериальная терапия. Спектр микроорганизмов, ответственных за инфекционный процесс, периодически претерпевает изменения и может различаться как в отдельных регионах, так и в лечебных учреждениях. В связи с этим исследовали инфекционные осложнения у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения в отделении гематологии Самарской областной клинической больницы для выработки тактики своевременной диагностики, эмпирической и направленной терапии инфекций (Купаев В. И. [и др.], 2010).

Проведено ретроспективное исследование 1117 историй болезни пациентов с острым лейкозом, находившихся на лечении в гематологическом отделении с 2006 по 2009 г. Из них инфекционные осложнения были выявлены у 113 больных (10,1 %), при этом состояние нейтропении было в 45 % случаев. В структуре инфекционных осложнений доминировали сепсис (49,6 %) и пневмонии (48,6 %), в 15 % случаев выявлено их сочетание. Некротическая энтеропатия диагностирована в 8,8 %, а мукозит/стоматит — в 3,5 % случаев. Катетер-ассоциированная инфекция была установлена у 1 больного (0,08 %).

Почти в половине случаев пневмоний патологический процесс захватывал оба легких и носил полисегментарный характер (47,2 %). У троих больных пневмония сопровождалась синдромом диссеминации и была вызвана грибами (*Pneumocystis carini*, *Candida spp.*). Среди выявленных бактериальных патогенов чаще высевался *Staphylococcus aureus* (13,8 %), реже — представители грамотрицательной флоры — *Klebsiella pneumoniae* (11,1 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (2,7 %).

В общей структуре возбудителей сепсиса преобладали грамположительные бактерии (66 %) над грамотрицательной микрофлорой, которая выявлена в 40 % гемокультур. Следует отметить, что в 6 % случаев флора была смешанной. Грибы в крови выявлены у 7,5 % больных. В основном это были представители *Candida non-albicans*.

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* выявлялись в 34 % случаев, среди которых в 21 % определялась *Escherichia coli*, а в 7,5 % случаев — *Salmonella enteritidis*. Неферментирующие бактерии были представлены *Pseudomonas aeruginosa* (4 %) и *Stenotrophomonas maltophilia* (2 %).

В структуре грамположительных бактерий преобладал *Staphylococcus coagulase-negative* (38 %), *Staphylococcus aureus* (9 %) и *Enterococcus faecium* (9 %). Проведенный мониторинг гемокультур в гематологическом отделении показал, что *Staphylococcus coagulase-negative* выявлялся в 31 % случаев, а в структуре микрофлоры преобладали грамотрицательные патогены (62,1 %). Среди грамотрицательных бактерий доминировали *Escherichia coli* (20,7 %). Далее следовали *Klebsiella pneumoniae* (17,2 %), *Pseudomonas aeruginosa* (10,3 %). В двух случаях был высеян *Acinetobacter* (Купаев В. И. [и др.], 2010). Таким образом, полученные данные могут быть использованы для разработки региональных стандартов своевременной диагностики и рациональной антимикробной терапии инфекционных осложнений у больных с гемобластозами.

В. Н. Чеботкевич с соавт. (2002) изучил частоту ассоциаций ГВИ с респираторными вирусами и *Mycoplasma pneumoniae*. Было обследовано в динамике 60 больных различными формами лейкозов, у которых диагностирована ЦМВИ, и 40 больных с ГВИ, вызванной ВПГ-1, ВПГ-2 типов. Из указанного количества больных 26 были подвергнуты ТАЛКМ, 47 — ТАКМ и 27 больных получали курс интенсивной противоопухолевой химиотерапии (ИПХТ). Материал для исследования (кровь, смывы из носа) получали от больных с интервалами 10—12 дней в течение 2—6 мес.

Всего у 60 больных с различными формами лейкозов было диагностировано 24 эпизода ЦМВИ. Самым частым ассоциантом (7 случаев) оказался респираторно-синцитиальный (РС) вирус, причем он был выявлен только в группе ТАЛКМ у 7 из 10 больных с выявленной ЦМВИ. Важно отметить, что в 7 выявленных случаях он выступал в ассоциации с другими респираторными вирусами и *M. pneumoniae*. В двух случаях наблюдалась смешанная инфекция РС-вируса с аденовирусами, причем в одном из них также в ассоциации с коронавирусами. У одного больного были ассоциации с коронавирусами и по два случая ассоциаций с вирусами парагриппа и *M. pneumoniae*. У двух больных развитию ЦМВИ предшествовала

коронавирусная и *M. pneumoniae* инфекции. В целом ассоциированные ЦМВ-респираторно-вирусные и микоплазменные инфекции выявлены у 9 из 10 больных группы ТАЛКМ (90 %).

Характер ассоциаций ЦМВ у больных с ТАКМ был иным. Так, в этой группе ассоциированные инфекции выявлены у 6 из 12 больных с ЦМВИ (50 %). Причем только в одном случае в качестве ассоцианта выступали 2 респираторных вируса (адено- и коронавирусы). В двух случаях наблюдалась смешанная *M. pneumoniae* инфекция (в одном случае — с аденовирусами, в другом — с коронавирусами). В двух случаях развитию ЦМВИ предшествовало развитие коронавирусной и *M. pneumoniae* инфекции (Чеботкевич В. Н. [и др.], 2002).

При высокодозной химиотерапии было выявлено развитие ЦМВИ только у двух из 15 обследованных больных. Причем у одного из них возникновению ЦМВИ предшествовала парагриппозная инфекция. Развитие ЦМВИ на фоне гриппа А не выявлено ни в одном случае. Полученные результаты позволяют предположить участие респираторных вирусов в патогенезе ЦМВИ у онкогематологических больных. Известно, что респираторные вирусы и *M. pneumoniae* обладают значительным иммунодепрессивным действием. Высокая частота этих инфекций у обследованных групп больных является дополнительным аргументом в пользу возможной активации латентной ЦМВИ на фоне респираторных и *M. pneumoniae* инфекций у больных лейкозами (Чеботкевич В. Н. [и др.], 2002).

Далее авторы проанализировали особенности развития смешанных герпетических и респираторных вирусных инфекций. Обусловленные ВПГ инфекции выявлены во всех обследованных группах больных, причем при ТАКМ не только после трансплантации, но и до нее. Как и при ЦМВИ, с высокой частотой были ассоциации ВПГ с респираторными вирусами и *M. pneumoniae*. В то же время характер такой ассоциации оказался несколько иным, чем рассмотренные выше ассоциации с ЦМВ.

Установлено, что частота смешанных ГИ с респираторными вирусами при ТАЛКМ составила 57,1 % (4 случая из 7), при ТАКМ — 80 % (4 случая из 5). У больных, получавших высокодозную химиотерапию, во всех трех случаях смешанных инфекций выявлен вирус гриппа А, у одного больного — в ассоциации с аденовирусами, у второго — с вирусами парагриппа, у третьего — с *M. pneumoniae*.

В отличие от ЦМВИ при заболеваниях, обусловленных ВПГ, ассоциации с вирусом гриппа А встречались в 25 % случаев (у 4 из 16 больных с установленной ГВИ). Кроме того, особенностью респираторных вирусных инфекций на фоне ГИ явилось то, что они часто развивались на фоне ГИ, тогда как при ЦМВИ респираторные ин-

фекции, как правило, предшествовали ее развитию. Представленные материалы показывают, что респираторные вирусы и *M. pneumoniae* являются наиболее частыми возбудителями — ассоциантами с вирусами семейства герпеса — ЦМВ и ВПГ. Их участие, очевидно, в значительной степени определяет тяжесть инфекционного процесса (Чеботкевич В. Н. [и др.], 2002).

*Иммуносупрессивный тип саркомы Капоши* (ИССК) развивается у реципиентов трансплантата внутренних органов и у больных с тяжелыми заболеваниями, получавших иммуносупрессивную терапию (Молочков В. А. [и др.], 2002). Соотношение мужчин и женщин при этом типе СК оценивается как 2 : 1, тогда как при идиопатической СК — как 17 : 1, при СПИД-ассоциированной СК — как 50 : 1 и 100 : 1 (Buonaguro F. M. [et al.], 1996). В общей структуре новообразований у реципиентов почечного трансплантата на долю СК приходится 3,5 %. ИССК вначале характеризуется локализованными высыпаниями. Вскоре они стремительно прогрессируют, увеличиваясь в размерах, пятна и инфильтративные элементы превращаются в опухоли различных размеров с частым поражением внутренних органов (Ватазин А. В. [и др.], 1999; Хлебникова А. Н. [и др.], 1998). Важной особенностью этого типа СК является полное исчезновение проявлений СК у 24—80 % больных после снижения дозы или полной отмены иммуносупрессивных препаратов, причем ремиссия может наступить даже при наличии специфических висцеральных поражений. Поражения снова возникают при возобновлении иммуносупрессивной терапии (Buonaguro F. M. [et al.], 1996). Отмечено, что ИССК у реципиентов почечного трансплантата протекает более агрессивно, чем у больных системными заболеваниями, получавшими иммуносупрессивную терапию. Первичные высыпания у реципиентов быстрее трансформируются в узлы, чаще становятся генерализованными с вовлечением в процесс слизистых оболочек полости рта и половых органов, а также внутренних органов (Молочков В. А. [и др.], 2002).

*Вирусы и онкопатология.* Официальная статистика регистрирует в мире ежегодно 10 млн случаев рака, причем 30 % злокачественных опухолей являются вирусозависимыми, т. е. имеют повышенный или высокий риск развития в присутствии в организме вирусных инфекций. В структуре онкологической заболеваемости населения Санкт-Петербурга вирусозависимые опухоли составляют у мужчин около 40 %, у женщин — более 30 % (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2005). Ежегодно происходит 6 млн смертей от рака, у 22 млн человек отмечено это заболевание.

Доказано, что вирусы папилломы человека (ВПЧ) — единственная группа вирусов, которые индуцируют образование опухолей у

человека в естественных условиях. Американские исследователи считают, что в мире 300 млн женщин (примерно столько же и мужчин) старше 15 лет имеют вирусоносительство ВПЧ. Около 60 млн женщин и мужчин ежегодно заболевают вирусозависимой онкопатологией: поражение гениталий, анальной области, полового члена, кожи.

ВОЗ прогнозирует увеличение человеческой популяции и ее старение, в связи с чем к 2020 г. ожидают рост числа случаев заболевания раком до 15 млн и около 10 млн смертей.

ВПЧ способствует развитию:

- рака шейки матки в 99,7 %;
- рака вульвы, влагалища, полового члена, предстательной железы, яичка в 10–30 % случаев;
- рака анальной области в 10–30 % случаев;
- рака гортани и ротовой полости в 10–30 % случаев.

В Санкт-Петербурге в 2002 г. от злокачественных опухолей умерло 12 762 человек, из них 6753 женщины. От рака шейки матки в течение года умирает более 200 человек, от рака прямой кишки — более 350 мужчин и более 430 женщин, от рака предстательной железы — более 340 мужчин, от рака ротовой полости — более 300 мужчин (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2006).

На основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на разновидности низкого (6, 11, 42, 43, 44-й тип), среднего (31, 33, 35, 51, 52, 58-й тип) и высокого (16, 18, 45-й тип) онкологического риска (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 2003). В последнее время с раком цервикального канала шейки матки (95 %) связывают 15 типов ВПЧ. Среди них наиболее часто выявляются ВПЧ-16 (50 %) и ВПЧ-18 (10 %), в связи с чем женщины с подтвержденной ВПЧ-инфекцией должны ежегодно проходить осмотр у гинеколога с кольпоскопией, цитологическим исследованием цервикальных мазков, вирусологическое и иммунологическое обследование. Считают, что в 50 % случаев папилломавирусной инфекции вирус выводится из организма женщины в течение 1 года, а в 85 % случаев — в течение 4 лет (Козлова В. И., Пухнер А. Ф.). В последние годы показана связь ВПЧ с дисплазией и плоскоклеточным раком шейки матки (Гайдуков С. Н. [и др.], 2004), а также раком кожи головы и шеи (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2005).

Неблагоприятно одновременное персистирование ВПЧ-16, ВПЧ-18 типа в сочетании с ВПГ-1, так как последний стимулирует не только репликацию ВПЧ, но способствует интеграции его генома в геном клетки-хозяина, что является одним из условий опухолевой трансформации (Hara Y. [et al.], 1997). Герпесвирусы — кофакторы

прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа (Исаков В. А. [и др.], 1994; 1997; Рахманова А. Г. [и др.], 1997).

Генный полиморфизм ВПЧ и мутации некоторых генов в организме пациентов могут быть важными факторами предрасположенности к злокачественной патологии клеток шеечного эпителия. Например, мутации генов ВПЧ (варианты генов Е2, Е6—Е7) у больных с ВПЧ-инфекцией могут определять повышенный риск предраковой патологии, очевидно, путем модуляции репликации и интеграции вируса в геном человека. Показано, что ДНК ВЭБ обнаруживается в пробах из шейки матки в 18—38 % случаев у здоровых женщин и пациенток дерматовенерологических стационаров, поэтому необходимо продолжать изучение роли ВЭБ в развитии цервикальных дисплазий (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2005). Неблагоприятна сочетанная персистенция ВПЧ с ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ, хламидиями и микоплазмами.

В Санкт-Петербурге за период 2001—2002 гг. обследовано на вирусы ВПЧ, ЦМВ, ВЭБ, ВГ (вирусы гепатитов) цитологическим методом и с использованием ПЦР 252 женщины 25—50 лет с вульво-вагинальной патологией (вульвит — у 232 женщин, лейкоплакия и крауроз вульвы — у 8, кандилома вульвы — у 10, рак вульвы — у 2 больных). Анализ частоты выявления вирусных заболеваний показал, что у 68,3 % больных обнаружен ЦМВ, у 66,6 % — ВЭБ, у 20,6 % — ВПЧ-16 и ВПЧ-18 типов, у 5,5 % — вирусы гепатитов, в 19,4 % случаев наблюдалось сочетание нескольких вирусов (Сафронникова Н. Р., 2004; Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2005). Авторы предложили систему профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости населения вирусозависимыми злокачественными новообразованиями. Комплексная программа включает цитологические методы, обследование на вирусы (ВПЧ, ЦМВ, ВЭБ, вирусы гепатитов). Обнаружение вирусов высокого онкологического риска (ВПЧ-16, ВПЧ-18 типов) обязывает дополнить обследование уточняющими методами диагностики: определение уровня пролактина, пролактин/тиреотропный гормон (ТТГ) в крови, генное тестирование ВПЧ (соотношение генов Е2—Е6), составление карты генетического риска пациента. Это позволяет предложить пациенту индивидуальную модель стратегии и тактики лечения и наблюдения, а также сформировать группы риска вирусозависимых опухолей (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2005).



### 8.3. Особенности герпетической инфекции у больных гриппом и ОРЗ

Известно, что вирусы гриппа вызывают состояние анергии, на фоне которого возможна не только персистенция вирусов, но и активная репликация персистирующих вирусов герпеса с клинической манифестацией инфекции. Среди госпитализированных с гриппом больных клинически манифестные формы простого герпеса регистрировались в 5–7 % случаев (Исаков В. А. 1996; 2002).

Под наблюдением находились 140 больных ГИ (в том числе генитальным герпесом), протекающей на фоне гриппа и других острых респираторных заболеваний. Лабораторное обследование, наряду с общепринятыми в клинической практике методами, включало в себя серологические, иммунологические, вирусологические, молекулярно-биологические и иммунофлюоресцентные методы. Исследовали уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, G, М (методом радиальной иммунодиффузии и ЦИК), показатели Т- и В-клеточного иммунитета (Исаков В. А. [и др.], 1998).

Из 140 больных с ГИ было 92 женщины (65,7 %) и 48 мужчин (34,3 %). Распределение больных ГИ по возрасту: 18–35 лет – 29 %, 36–45 лет – 38 %, старше 45 лет – 33 %. В 16 случаях (11,4 %) была субклиническая форма ГИ с обнаружением ВПГ-1, у 78 больных (55,7 %) отмечена рецидивирующая ГИ с периодически рецидивами ГГ, у 46 человек (32,9 %) – орофациальный герпес.

87 больных (62,1 %) перенесли ГИ на фоне гриппа А/Н3N2 и А/Н1N1 (1-я группа), а у 53 лиц (37,9 %) герпес протекал на фоне аденовирусной инфекции (2-я группа) или в период ранней реконвалесценции после перенесенного вирусного заболевания (табл. 67). Отмечали появление герпетической сыпи только в области губ и крыльев носа при отсутствии высыпаний на гениталиях 12 пациентов с гриппом (с ГГ в анамнезе). В то же время 6 человек констатировали распространенную форму герпеса с локализацией пузырьков в орофациальной и генитальной областях.

У больных 1-й группы, в отличие от 2-й группы, а также по сравнению с больными рецидивирующей ГИ в стадии обострения (клинический контроль, КК), отмечены большее количество и площадь везикулезных элементов.

Аденовирусная инфекция утяжеляет клинические проявления ГИ, но в меньшей степени, чем грипп А. Необходимо отметить, что лишь у 4 больных 1-й группы везикулезные элементы приобретали сливной характер. Региональная лимфаденопатия отмечалась у 12 (13,8 %) больных ГИ на фоне гриппа А, у 2 (3,7 %) пациентов – во 2-й группе и отсутствовала в группе лиц с обострением ГИ. Продол-

жительность острых клинических проявлений ГИ составила  $12,2 \pm 1,7$  дня у больных 1-й группы,  $7,5 \pm 2,0$  дня — во 2-й группе и  $5,3 \pm 1,6$  дня у пациентов в группе клинического контроля (достоверно меньше, чем у больных 1-й группы).

Таблица 67

**Выраженность основных клинических симптомов простого герпеса у больных гриппом и ОРЗ**

Группы больных	Количество везикул (%)			Площадь высыпаний, см <sup>2</sup> (%)		
	До 5	6–10	Более 10	До 1	1–2	Более 2
1-я группа, грипп А (n = 87)	12* (13,8 %)	64 (73,5 %)	11 (12,6 %)	15 (17,2 %)	59 (67,8 %)	13 (14,9 %)
2-я группа, адено-вирусная инфекция (n = 53)	30 (56,6 %)	20 (37,7 %)	3 (5,6 %)	27 (50,9 %)	21 (39,6 %)	5 (9,4 %)
Группа КК, простой герпес (n = 25)	16 (64 %)	9 (36 %)	—	15 (60 %)	10 (40 %)	1 (4 %)

\* Абсолютное количество больных.

При иммунологическом обследовании (табл. 68) показано, что у больных 1-й группы по сравнению с 3-й группой (рецидивирующий герпес) достоверно ниже число CD3-лимфоцитов ( $p \leq 0,005$ ) за счет достоверного снижения числа CD8-лимфоцитов. Аналогичная картина отмечена и в отношении натуральных киллеров (НК-клеток). Отмечено более выраженное угнетение активности лимфоцитов в реакции спонтанной и Кон-А-индуцированной РБТЛ у больных 1-й группы по сравнению с 3-й группой лиц, а также более низкое содержание IgA в сыворотках крови ( $p \leq 0,05$ ).

Во 2-й группе по сравнению с 3-й отмечено более выраженное угнетение функциональной активности лимфоцитов, а также более низкое содержание сывороточных IgA и более высокий уровень IgG и IgM.

Таким образом, грипп А и аденовирусная инфекция могут быть кофакторами активации ГИ. Чаще активация латентной ГИ отмечалась у лиц старше 35 лет, причем у этих больных клинические проявления ГИ были более выраженными и продолжительными. Активация латентной ГИ обусловлена выраженной Т-клеточной супрессией и снижением функциональной активности НК, а также других иммунокомпетентных клеток. Вирусы гриппа А оказывали более выраженное иммунодепрессивное действие, чем аденовирусы и ВПГ-1.

**Характер иммунологических изменений у больных различными формами простого герпеса**

Показатель (норма)		Больные		
		1-я группа (n = 87)	2-я группа (n = 53)	3-я группа (n = 25)
CD3 (40—60 %)		33,04 ± 1,66*	38,86 ± 1,82	41,5 ± 2,07*
CD4 (30—40 %)		21,42 ± 1,86	22,46 ± 1,88	23 ± 2,4
CD8 (10—20 %)		12,04 ± 2,56*	16,2 ± 2,28	17,0 ± 1,69*
НК-клетки (30—35 %)		15,06 ± 1,22*	20,42 ± 2,88	23,0 ± 1,56*
Супрессорная активность лимфоцитов	Спонтанная (10—30 %)	22,42 ± 4,24	19,88 ± 3,34	24,9 ± 3,72
	Кона-индуцированная (> 30 %)	46,54 ± 3,86	37,82 ± 4,86	40,9 ± 2,88
CD22 (10—20 %)		18,42 ± 0,86	16,36 ± 1,88	17,74 ± 2,82
РБТЛ	Спонтанная (200—400)	154 ± 31,46*	194 ± 43,58	274 ± 28,03*
	Кона-индуцированная (4000—12000)	3226 ± 242,66*	4338 ± 235,72	5375 ± 465,84*
Ig	IgG (7—16)	16,22 ± 4,88	14,74 ± 6,82	10,6 ± 1,72
	IgM (0,5—2,0)	2,86 ± 0,188	2,66 ± 1,72	1,27 ± 0,165
	IgA (0,8—3,6)	0,82 ± 0,16*	0,91 ± 0,134*	1,53 ± 0,17*

\*  $p < 0,005$ .

При лечении больных герпесом в сочетании с гриппом или ОРЗ рекомендуется назначение виразола (рибавирин) по 0,2 г 3—4 раза в сутки. Виразол активен против вирусов гриппа А и В, герпеса. Можно использовать полирем (пролонгированная форма ремантадина) по схеме. При этом обязательно применение иммуностропных средств с первых дней болезни — интерферонов или индукторов интерферонов (циклоферон по 2 мл внутримышечно, 5 инъекций по схеме; амиксин или ликопид).

Возможно применение препаратов с бифункциональной активностью (противовирусный и иммуномодулирующий эффект) — кагоцел, изопринозина. Кагоцел (таблетки по 0,012 г) назначают по 2 таблетки 3 раза в день первые 2 дня, в последующие 2 дня — по 1 таблетке 3 раза в день. Длительность курса лечения составляет 4 дня; всего на курс 18 таблеток.

Изопринозин (таблетки по 500 мг) назначают детям с 1 года по 50—100 мг/кг массы тела в 3—4 приема, взрослым — по 2 таблетки 2—3 раза в день (курс 5 дней). В связи с высокой резистентностью штаммов вируса гриппа А (H1N1) к ремантадину и тамифлю при ле-

чении среднетяжелых и тяжелых форм инфекции рекомендовано сочетанное использование данных препаратов, либо их комбинации с индукторами ИФН (Методические рекомендации МЗиСР РФ от 30.06.2009 г. № 24-0/10/1-4053). Например: ремантадин + тамифлю, тамифлю + индуктор ИФН, ремантадин + индуктор ИФН, кагоцел + арбидол.

*Патогенез и клинические особенности гриппа А (H1N1), осложненного пневмонией.* За осень 2009 г. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 1553 случая заболеваний гриппом А (H1N1), в том числе 358 (23 %) детей до 14 лет, 1164 человека в возрасте 15–64 года и 31 человек (2,0 %) — старше 65 лет. В связи с тропностью вируса гриппа А (H1N1) к пневмоцитам пандемический грипп чаще вызывает выраженное поражение нижних дыхательных путей с развитием и быстрым прогрессированием симптомов острой дыхательной недостаточности вследствие острого респираторного дистресс-синдрома и вирусной пневмонии. Имеются сведения, что у больных тяжелым гриппом А (H1N1) с развитием вирусной пневмонии на фоне стандартной терапии выявляется более высокая интенсивность вирусной репликации и длительное (7–10 дней) выявление вируса в бронхиальном содержимом (Беляева Т. В. [и др.], 2009; Рахманова А. Г. [и др.], 2009). По данным ВОЗ, от 10 до 30 % госпитализированных больных с гриппом нуждаются в проведении лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В эпидемию 2009/2010 гг. из 1689 больных, госпитализированных в городскую клиническую инфекционную больницу им. С. П. Боткина Санкт-Петербурга, грипп был верифицирован в 538 случаях (31,85 %), крайне тяжелое течение отмечено у 83 (4,9 %) больных, которые лечились в ОРИТ. Увеличилось число беременных, нуждающихся в лечении в ОРИТ: 14 из 106 беременных (13,2 %). Тяжелое и осложненное течение гриппа отмечается не только у беременных и лиц с измененным преморбидным статусом — пациентов старшего возраста, больных сахарным диабетом, ожирением II–III степени, хроническими заболеваниями легких, печени, почек и пр., но и у пациентов, ранее считавшихся здоровыми людьми (Рахманова А. Г. [и др.], 2009). Из 83 тяжелых больных погибли 16 (19,2 %, в том числе 1 беременная), что составило 2,97 % от общего числа больных с верифицированным гриппом А (H1N1).

Общая заболеваемость пневмонией в России составляет 10–14 человек на 1000 населения, до 1,5 млн ежегодно. Во всем мире в структуре смертности пневмонии занимают 4–5-е место. При тяжелых формах заболевания с явлениями «системного воспалительного ответа» на фоне вторичного иммунодефицита летальность составляет от 30 до 50 %.

В этиологии заболевания большое значение имеет наличие смешанной вирусно-бактериальной инфекции. В то же время недостаточная доступность для практического здравоохранения современных методов диагностики (ПЦР, ИФА) занижает истинные показатели вирусных поражений органов дыхания. Пневмония развивается очень быстро, протекает тяжело, применение антибиотиков нового поколения не всегда дает ожидаемый клинический эффект.

В последние годы эпидемическая значимость вирусных инфекций и связанных с ними тяжелых осложнений, в частности пневмоний, существенно возросла. Наиболее распространенными являются вирусы гриппа А, обладающие способностью к преодолению межвидовых барьеров (Волкова С. Д. [и др.], 2010). Установлено, что вирусы гриппа А способны инфицировать и разрушать фагоцитирующие клетки крови и тканей (моноциты, макрофаги, дендритные клетки). При нарушении барьерной функции эпителия верхних дыхательных путей вирус попадает в периферическую кровь, вызывая массовую гибель клеток, являющихся источником провоспалительных цитокинов и выполняющих ключевую роль в реакциях неспецифической защиты организма. Лейкоциты в присутствии вируса теряют способность фагоцитировать и переваривать другие микроорганизмы за счет блокирования процесса дегрануляции лизосомальных гранул, содержащих бактерицидные белки — дефенсины (так называемые «антибиотики животного происхождения»), что способствует прогрессированию смешанной вирусно-бактериальной инфекции и усугубляет состояние вторичного иммунодефицита. Степень патогенности вирусов гриппа с высокой точностью может быть оценена по скорости подавления активности лейкоцитарного интерферона (ИФН- $\alpha$ ). Подтип вируса гриппа А — А (H5N1), или «птичий» грипп — проявил себя как особо патогенный, обладающий способностью к системному поражению внутренних органов. В последние 2 года эпидемии гриппа вызываются вирусом гриппа А (H1N1)v, который составил более 90 % от числа выделенных штаммов вируса гриппа А.

Основой патогенеза вирусной пневмонии является внутриклеточное размножение вируса, приводящее не только к массовой гибели инфицированных клеток и подавлению выработки интерферона, но также, при чрезмерно высокой концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и др.), к массивному повреждению окружающих тканей в основном очаге инфицирования. Учитывая тропность вирусов гриппа А (H1N1)v к пневмоцитам, а также к клеткам первого уровня неспецифической защиты организма (моноциты, макрофаги, дендритные клетки, клетки эпителия), а также склонность лейкоцитов мигрировать в очаги инфици-

рования (хемотаксис), при заболеваниях респираторного тракта наибольшему агрессивному воздействию подвергаются ткани его нижних отделов (эпителий бронхов, эндотелий легочных альвеол). Эпидемиологами и клиницистами отмечается высокая частота гриппозных пневмоний вообще и, в частности, при эпидемиях, вызванных подтипами гриппа А: А (H5N1), А (H1N1)v.

В пульмонологическом отделении городской больницы № 32 Санкт-Петербурга в ноябре—декабре 2009 г. находилось на лечении около 200 больных с диагнозом «грипп» и «внебольничная гриппозная пневмония» (Волкова С. Д. [и др.], 2010). У большинства был подтвержден диагноз гриппа А (H1N1)v. В ОРИТ находились 45 (23 %) тяжелых больных с выраженной интоксикацией и нарастающей дыхательной недостаточностью. Общее состояние их оценивалось как тяжелое, крайне тяжелое и критическое. У 15 больных (33 % из числа больных ОРИТ и 7,5 % от общего числа госпитализированных) была применена искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Умерло 3 больных из 45 (6 %), 2 пациента переведены в хирургический стационар с желудочным кровотечением.

Наиболее характерными клиническими особенностями течения заболевания у данной группы больных являлись быстрое нарастание дыхательной недостаточности, склонность к отеку легких, геморрагические проявления и недостаточная эффективность антибактериальной терапии. Продолжительность ИВЛ составляла от нескольких дней до 3 нед. (у одной пациентки с двусторонним пневмоническим процессом). При рентгенологическом обследовании констатировали распространенность воспалительного процесса, отсутствие четких границ и ограниченность зон пневмотизации. В клинических анализах крови выявлялась выраженная лимфоцитопения при отсутствии лейкоцитоза.

С целью определения роли бактериально-вирусной инфекции в этиопатогенезе гриппозной пневмонии 6 больных ОРИТ были обследованы в лаборатории бактериологии. Материалом исследования служили кровь больных и смывы со слизистой оболочки бронхов. При бактериологическом посеве крови роста микроорганизмов не обнаружено. В то же время в смывах из бронхов в 5 образцах из 6 исследованных была выделена синегнойная палочка (*Pseudomonas spp.*) и только в одном — *Streptococcus spp.* Некоторые виды синегнойной палочки, являющиеся аэробами, в определенных условиях способны использовать в качестве источника энергии водород и окись углерода, которые в избытке имеются в легочных тканях в условиях выраженной гипоксии у больных пневмонией.

В исследуемом материале (кровь и смывы из бронхов) с помощью метода ПЦР у 5 из 6 обследованных была обнаружена ДНК

ВЭБ, в том числе в смывах из бронхов — у 4 больных, в крови — у 3 и у 2 пациентов — в обоих исследуемых образцах. Вирус Эпштейна — Барр представляет определенную опасность для иммунодепрессивных больных, так как способен поражать В-лимфоциты и тем самым нарушать формирование адекватного специфического гуморального иммунитета (синтез антител). Таким образом, результаты обследования группы больных с гриппозной инфекцией А (H1N1)v, осложнившейся пневмонией, позволяют говорить о тяжелом течении заболевания в 9 % случаев, с явлениями системного воспалительного ответа и выраженной дыхательной недостаточностью, что потребовало незамедлительной госпитализации в ОРИТ для оказания специализированной помощи и проведения ИВЛ.

Следует обратить внимание на состояние системы гемостаза. Известно, что поверхностные гликопротеины вирусов гриппа (гемагглютинин — Н и нейраминидаза — N) понижают свертываемость крови за счет изменения тканевого фактора (активатора плазминогена) и нарушают процесс тромбообразования, что подтверждается наличием геморрагических проявлений у больных (кровоточивость слизистой бронхов, желудочные кровотечения).

Не вызывает сомнения, что пневмонии имеют смешанную вирусную А (H1N1)v и бактериальную природу с преобладанием грамотрицательной микрофлоры (*Pseudomonas spp.*), что необходимо учитывать при выборе антибиотика. Учитывая наличие вируса гриппа и частоту выделения ВЭБ у данной категории больных, необходимо также использовать современные средства противовирусной, в том числе противогерпетической, терапии (интерфероны, валтрекс, фамвир, изопринозин), а также факторы иммуномодулирующего действия — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и средства симптоматической терапии, включая гемостатические. Учитывая частоту выраженных нарушений дыхательной функции у больных с гриппозной инфекцией А (H1N1)v, осложненной пневмонией, клинические отделения и машины скорой помощи должны иметь в достаточном количестве современную аппаратуру для проведения ИВЛ (Волкова С. Д. [и др.], 2010).

## Литература

Антонова Т. В., Лиознов Д. А. Вирусные гепатиты в вопросах и ответах : пособие для практикующих врачей. — М. : ЛитТерра, 2010. — 336 с.

Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И., Иоанниди Е. А. Медленные инфекции. — Элиста : Изд-во Джангар, 2009. — 316 с.

Беляева Т. В., Исаков В. А., Рахманова А. Г. [и др.]. Грипп А (H1N1) Калифорния («свиной грипп»). Клиника, диагностика, этиология : метод. рекомендации для врачей. — СПб., 2009. — 87 с.



Беляков Н. А. [и др.]. Вирус иммунодефицита человека : руководство для врачей / под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. — СПб. : Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — С. 573—580.

Вирусные инфекции у онкогематологических больных (патогенез, диагностика, клиника, профилактика и лечение) / под ред. К. М. Абдулкадырова. — СПб. : Роза мира, 2002. — 133 с.

Волкова С. Д., Кайтанджан Е. И., Стижак Н. П. [и др.]. Этиопатогенез и клиника гриппозной пневмонии, вызванной вирусом А (H1N1) // Вестник гематологии. — 2010. — Т. 6. — № 1. — С. 21—22.

Зимина В. Н., Кравченко А. В., Бытыров Ф. А. [и др.]. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы, проявившийся туберкулезом, у больных ВИЧ-инфекцией // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9. — № 2. — С. 18—22.

Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей. — СПб. : Тактик-Студио, 2006. — 300 с.

Исаков В. А., Беляева Т. В., Водейко Л. П. Патогенез тяжелых форм гриппа // Инфекционные болезни. — Матер. III ежегодн. Всерос. конгресса по инфекционным болезням. — М., 2011. — Т. 9. — Приложение 1. — С. 153—154.

Исаков В. А., Каболова И. В., Днепровская Г. Л. [и др.]. Эффективность индукторов интерферонов в терапии гриппа // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. научн. трудов. — Вып. 2. — Минск, 2009. — С. 270—274.

Исаков В. А., Чеботкевич В. Н., Исаков Д. В. Перспективы противовирусной терапии герпесвирусных инфекций // Вестник гематологии. — 2010. — Т. 6. — № 1. — С. 30—33.

Йовдий А. В., Шардаков В. И., Загоскина Т. П. [и др.]. Иммунная недостаточность у больных опухолями лимфатической системы с вирусной инфекцией // Вестник гематологии. — 2010. — Т. 6. — № 1. — С. 34—35.

Каболова И. В., Исаков В. А., Днепровская Г. Л. Клинико-иммунологические особенности герпеса у больных гриппом и ОРЗ // Вестник гематологии. 2010. — Т. 6. — № 1. — С. 35—36.

Купаев В. И., Давыдкин И. Л., Россиев В. А. Анализ инфекционных осложнений у больных гемобластозами в Самарском регионе // Вестник гематологии. — 2010. — Т. 6. — № 1. — С. 41.

Макарова И. В. Клинико-лабораторные особенности герпетической инфекции и хронического гепатита С у больных ВИЧ/СПИД : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2011. — 23 с.

Назарова Е. Л., Шардаков В. И., Йовдий А. В. [и др.]. Распространенность серологических маркеров герпесвирусов у больных хроническим лимфолейкозом // Вестник гематологии. — 2010. — Т. 6. — № 1. — С. 51—52.

Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции : пособие для врачей. — Изд. 2-е, доп. — СПб. : Фолиант, 2006. — 45 с.

Степанова Е. В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция : уч.-метод. пособие для врачей. — СПб. : Балтийский мед. образов. центр, 2009. — 59 с.

Степанова Е. В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. Ч. 1. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2009. — Т. 1. — № 2. — С. 16–30.

Степанова Е. В., Пантелеева О. В., Рассохин В. В. [и др.]. Гнойно-септические и оппортунистические заболевания при ВИЧ-инфекции // Вестник гематологии. — 2010. — Т. 6. — № 1. — С. 64–65.

Чухловин А. Б., Афанасьев Б. В., Зубаровская Л. С. [и др.]. Частота реактивации вирусов группы герпеса в связи с иммунодепрессивными состояниями при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Вестник гематологии. — 2010. — Т. 6. — № 1. — 2010. — С. 75.

Colebunders R., John L., Huys V. [et al.]. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2006. — No 10 (9). — P. 946–953.

Manabe Y. C., Breen R., Perti T. [et al.]. Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: a disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy // J. Infect. Dis. — 2009. — No 199 (3). — P 437–444.

UNAIDS [Электронный ресурс] / UNAIDS Outlook 2010: Fresh perspectives // The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. — 2010. — Доступ: <http://ru.healthonlineadvisor.com/ebook/Outlook>

## Глава 9

### ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

#### 9.1. Общие принципы терапии вирусных инфекций

Применение в клинической практике вакцин и антибиотиков позволило существенно сократить число бактериальных инфекций, однако абсолютное число вирусных инфекций (ВИ) продолжает расти. Многие ВИ до сих пор плохо контролируются (грипп и ОРВИ, герпесвирусные инфекции, гепатиты, ВИЧ-инфекция). Комитет экспертов ВОЗ прогнозировал серьезную заболеваемость ВИ в текущем столетии, а Европейское бюро ВОЗ еще в 1987 г. опубликовало свой доклад, где указывалось, что, в частности, «...герпесвирусные инфекции будут определять будущее инфекционной патологии в XXI веке». Это свидетельствует о большом медико-социальном значении ВИ для практического здравоохранения.

За последние 40 лет открыто около 20 новых, ранее не известных вирусов, некоторые из которых вызывают смертельно опасные заболевания: вирус Марбург, вирус Эбола, вирус Западного Нила, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы гепатитов С, D, E, G и другие

(Ершов Ф. И., 2006). По решению Международного комитета по номенклатуре вирусов каждые пять лет обновляется номенклатура вирусов. Данный Международный комитет предлагает классификацию всех известных вирусов (последняя классификация предложена в 2005 г.), которая включает 4 иерархических уровня: вид, род, семейство (иногда и подсемейство) и порядок. В настоящее время определено 3 порядка, 64 семейства, 9 подсемейств, 233 рода и более 1550 видов вирусов. Различают РНК- и ДНК-содержащие вирусы. Другие основные критерии и современная классификация вирусов изложены в литературе (Жилинская И. Н. [и др.], 2007). В мире изучено более 500 вирусов, способных вызывать различные заболевания у людей (табл. 69).

Таблица 69

**Вирусы, вызывающие заболевания у людей**  
(Ершов Ф. И., 2006; доп. Исаков В. А., 2007)

Семейство и род вирусов	Патогенные вирусы	Заболевания, синдромы
Аденовирусы	Аденовирусы (серотипы 1–49)	ОРВИ, кератиты, кератоконъюнктивиты
Ареновирусы	Лихорадки Ласа, лимфоцитарного хориоменингита	Лихорадка Ласа, лимфоцитарный хориоменингит
Буньявирусы	Хантан	Лихорадка, отек легких
Гепаднавирусы	Гепатита В, желтой лихорадки	Острый и хронический гепатит В, желтая лихорадка
Герпесвирусы	Простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2)	Поражения кожи и слизистых оболочек
	Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ВВО-ОГ)	Ветряная оспа, опоясывающий герпес
	Цитомегаловирус (ЦМВ)	Цитомегаловирусная инфекция: врожденные поражения ЦНС, ретинопатии, пневмониты, гепатиты, сиаладениты
	Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ)	Инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, волосатая лейкоплакия, ВЭБ-ассоциированный рак желудка
	Герпеса человека 6-го, 7-го типа (ВГЧ-6А, ВГЧ-6Б, ВГЧ-7)	Лимфотропные вирусы (предполагают этиологическую связь ВГЧ-6Б с внезапной экзантемой, а ВГЧ-7 — с синдромом хронической усталости)
	Герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8).	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей. Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Лимфопролиферативные заболевания: лимфома первичного экссудата; многоочаговое заболевание Кастлемана

Таблица 69 (окончание)

Семейство и род вирусов	Патогенные вирусы	Заболевания, синдромы
Коронавирусы	Респираторный коронавирус человека	ОРВИ, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС-SARS), атипичная пневмония
	Кишечные коронавирусы	Кишечные инфекции (энтериты), преимущественно у детей; неврологические синдромы
Ортомиксовирусы	Гриппа А, В, С	Грипп, пневмония, поражения нервной системы
Парамиксовирусы	Парагриппа	ОРВИ
	Кори	Корь
	Паротита	Паротит, менингоэнцефалит
	Респираторно-синцитиальный	ОРВИ, бронхолит, пневмония
	Метапневмовирус	ОРВИ, бронхолит
Пикорнавирусы: энтеровирусы; гепатовирусы; риновирусы	Полиомиелита (серотипы 1–3); гепатита А; риновирусы (серотип 1–113)	Полиомиелит; гепатит А; ОРВИ
Полиомавирусы	Папилломавирусы	Папилломы, кондиломы
Поксвирусы	Оспы; экстремелии; контагиозного моллюска; миксомы	Оспа
Рабдовирусы	Лиссавирусы	Бешенство
Реовирусы	Ротавирусы А, В, С	ОРВИ, кишечные инфекции
Ретровирусы	Лимфотропные вирусы человека	ВИЧ-инфекция
Тоговирусы	Рубелла	Краснуха
Филовирусы	Эбола, Марбург	Лихорадка Эбола и Марбург
Флавивирусы	Флавивирусы	Лихорадка Денге, лихорадка Западного Нила
	Гепатита С	Гепатит С

Химиотерапия (ХТ) и химиопрофилактика ВИ представляет собой относительно новый и бурно развивающийся раздел инфектологии. Как известно, для репликации и получения потомства вирус использует метаболический аппарат клетки-хозяина. Определенные стадии процесса репликации, являющиеся уникальными для каждого вируса, можно использовать как специфические мишени для ХТ. При этом противовирусные соединения должны обладать высокой степенью избирательности, что обусловлено биологическими свойствами вирусов, и различать клеточные и вирусспецифические функции. Химиопрепараты (ХП) должны быть минимально токсичны для незараженных клеток организма.

Для получения оптимального терапевтического эффекта необходима высокая чувствительность вирусов к используемым ХП. Следует помнить, что вирусы могут находиться в организме человека

в трех основных формах: внеклеточной, внутриклеточной и в составе иммунных комплексов. Указанные состояния будут во многом определять чувствительность вирусов к различным ХП. Перед началом лечения необходимо иметь информацию о фармакокинетике противовирусных препаратов (ПВП). Обоснованным является определение *in vitro* индивидуальной чувствительности вирусов к используемым ПВП, особенно при лечении тяжелых больных на фоне вторичных иммунодефицитных состояний (ИДС), либо в случае неэффективной стартовой противовирусной терапии.

В терапии ГВИ необходимо принимать во внимание состояние защитных механизмов макроорганизма и их взаимодействие с ПВП. Важно учитывать форму и фазу инфекционного процесса: острая или хроническая, прогрессирующее или рецидивирующее течение, период разгара или реконвалесценции болезни. В зависимости от конкретной клинической ситуации, анамнеза болезни будут использоваться различные схемы лечения (эпизодическое, длительная супрессивная терапия, местное или системное применение ХП, комплексная терапия препаратами с различным механизмом действия и пр.). Следует обеспечить диспансерное наблюдение, иммунореабилитацию и психотерапевтическую поддержку больных часто рецидивирующими формами ГВИ.

Противовирусные препараты относятся к самым различным группам химических соединений, отличаются друг от друга по механизму действия. Имеются различные классификации лекарственных средств с противовирусной активностью. Очень важно, чтобы используемый для лечения ПВП отвечал ряду требований (Киселев О. И. [и др.], 1999):

- ингибировал уникальные для каждого вируса стадии метаболизма;
- переходил в активную форму только в инфицированной клетке;
- не включался в состав ДНК человека в нормальных клетках;
- не обладал токсичностью для неинфицированных клеток организма;
- быстро достигал инфицированных клеток и присутствовал там продолжительное время в активной форме;
- мог применяться перорально, проникал через гематоэнцефалический барьер;
- выделялся из организма в неизмененном виде (или образовывал нетоксичные метаболиты);
- имел удобный режим дозирования (1–2 раза в день);
- был безопасен при кратковременном применении (особенно при терапии опоясывающего герпеса у пожилых людей, беременных и новорожденных, детей с ветряной оспой), а также при длительной супрессивной терапии (профилактика генитального герпеса, лечение и профилактика ЦМВИ у больных со сниженным иммунным статусом).

## 9.2. Этапное лечение и диспансеризация больных рецидивирующим герпесом

Лечение больных рецидивирующим герпесом (РГ) представляет определенные трудности как из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания, часто рецидивирующего течения, так и в связи с отсутствием высокоэффективных и доступных противогерпетических химиопрепаратов (ХП) в сети практического здравоохранения.

В терапии больных РГ мы придаем большое значение выработке тактики ведения пациента, установлению хорошего психологического климата во взаимоотношениях больного и врача, подбору оптимальных лекарственных форм и схем лечения, последующему диспансерному наблюдению.

Доверительные отношения с пациентом, страдающим рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ), особенно важны, ибо у 30–50 % больных РГГ имеются различные нарушения со стороны психосоматической сферы. Так, S. M. Bierman (1978) при анализе поздних психологических реакций у больных РГГ показал, что депрессия беспокоила 50 % больных, ограничение контактов — 53 %, снижение либидо — 35 %, сексуальная абстиненция — 10 %, пониженная работоспособность — 40 %, и суицидальные мысли были отмечены у 10 % обследованных лиц. К сожалению, часть больных РГГ реализуют на практике свои суицидальные наклонности. Поэтому мы считаем обоснованным консультирование пациентов с РГГ специалистами различного профиля: психологами, гинекологами, секспатологами, психотерапевтами, дерматовенерологами, инфекционистами, иммунологами и др.

Открытые с помощью методов молекулярной биологии механизмы репликации ВПГ, а также изучение взаимодействия герпесвирусов с чувствительными клетками позволили за последние 40 лет создать целый ряд эффективных химиотерапевтических средств, обладающих противогерпетической активностью. Клинический опыт их применения показал, что, быстро и эффективно купируя острые проявления ГИ, противогерпетические средства не предотвращают повторного рецидивирования хронической ГИ, а в ряде случаев даже не снижают частоту рецидивов. Учитывая, что при герпесе, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, для повышения эффективности проводимого лечения в схемы терапии необходимо включать иммунобиологические препараты и патогенетические средства. Они способствуют коррекции иммунологического

статуса больного, облегчают состояние пациента, а также помогают более эффективному действию вышеперечисленных лекарств.

Но даже при применении современных схем комплексной терапии острых проявлений ГГ не всегда удается избежать повторного рецидивирования заболевания, а в ряде случаев добиться нормализации иммунологических показателей у больных. В связи с этим необходимо продолжить лечение в межрецидивный период с целью закрепления полученного терапевтического эффекта, коррекции остаточных иммунологических нарушений и создания благоприятных условий для проведения заключительного этапа лечения, дающего выраженный противорецидивный эффект, каким является применение герпетической вакцины. Иными словами, больные РГГ требуют лечения как в остром периоде (рецидив), так и в периоде реконвалесценции и в межрецидивном (ремиссия) периоде болезни.

Вышеизложенные общие принципы терапии предопределяют комплексный системный подход к лечению ГГ, причем в случае рецидивирующего герпеса необходимым условием является проведение терапии в четыре взаимосвязанных между собой этапа (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1991). Длительность, интенсивность и объем терапевтических вмешательств определяются клинической формой заболевания и тяжестью его течения, а также периодом болезни, возрастом, наличием осложнений и сопутствующей патологии.

**I этап** — лечение в острый период болезни (рецидив):

1. Базовая терапия — противогерпетические препараты (внутренно, перорально, местно): ацикловир (АЦ), ацикловиры второго поколения (валацикловир, фамцикловир и др.). Менее активны бромурин, бонафтон, теброфеновая или флореналевая мазь. Используют препараты растительного происхождения (флакозид, хелепин, алпизарин). Курс лечения рецидива ГИ обычно составляет 5—10 дней (табл. 70). Обязательное увеличение дозы химиопрепарата (в 2 раза по сравнению с назначением лицам с нормальной иммунной системой), продолжительности курса лечения и профилактики (недели, месяцы) у лиц с ИДС.

2. Антивирусные (этиотропные) ХП с различным механизмом действия применяются в сочетании с иммунобиологическими средствами: препараты ИФН или его индукторы, иммуномодуляторы.

3. Природные антиоксиданты (витамины Е и С), курс 10—14 дней.

4. В случае выраженного экссудативного компонента показаны ингибиторы простагландинов (индометацин и др.), курс 10—14 дней.

Коррекция ферментативных нарушений, восстановление нормальной микрофлоры кишечника (системная энзимотерапия, про- или пребиотики).



**Средства терапии и профилактики герпесвирусных инфекций**

<i>И. Противовирусные препараты</i>	
<b>А. Аналоги нуклеозидов, пирофосфатов и другие препараты:</b> Ацикловир (зовиракс, виroleкс), валацикловир (валтрекс), фамцикловир (пенцикловир), ганцикловир, валганцикловир*, видарабин, цитарабин, фомивирсен*, фоскарнет, рибавирин, идоксиуридин, трифтортимидин*, трифуридин*, цидофовир*, лобукавир*, соривудин*, бривудин*	<b>Б. Ингибиторы с другим механизмом действия:</b> Аллокин-альфа, алломедин гель, алпизарин, бонафтон, оксолин, виусид (Испания), дезоксирибонуклеаза, полирем, панавир, пандавир (Болгария), риодоксол, теброфен, тромантадин, флакозид, флореналь, хелепин, эпиген (Испания)
<i>II. Средства иммунозаместительной и интерферонзаместительной терапии</i>	
<b>А. Специфические гамма- и иммуноглобулины:</b> Человеческий иммуноглобулин: цитотект (ФРГ) интраглобин (ФРГ) пентаглобин (ФРГ) везикбулин (Болгария)	<b>Б. Интерфероны и их индукторы:</b> Человеческий лейкоцитарный интерферон: альфарона, ингарон, амиксин, изопринозин, кагоцел, ликолипид, виферон, генферон, лейкинферон, ридостин, камедон, неовир, циклоферон, реаферон, реаферон-ЕС-липид, лайфферон, инфагель, риальдерон, роферон-А (Швейцария), полиоксидоний, витамин-М, веллферон (Великобритания)
<i>III. Герпетические вакцины</i>	
Живые, инактивированные («Витагерпавак»), рекомбинантные	

\* Новые импортные противогерпетические препараты.

Создание АЦ и его внедрение в практическое здравоохранение относятся к важнейшим достижениям современной химиотерапии герпесвирусных инфекций. Учитывая широкое поступление АЦ на отечественный рынок, целесообразно более подробно остановиться на оценке его терапевтической эффективности. Более 30 лет АЦ применяется в лечении больных ГИ. За это время в мире этим препаратом пролечено свыше 50 млн человек. Наш коллектив за последние 20 лет накопил большой опыт применения АЦ при лечении более 1000 больных различными формами ГИ, в том числе ГГ. АЦ обладает выраженным противогерпетическим действием, быстро купирует основные клинические проявления РГГ у больных, что способствует наступлению ремиссии.

Химическая структура АЦ представляет собой ациклический аналог дезоксигуанозина, природного компонента ДНК, где кольцевая структура сахара замещена ациклической боковой цепью. В результате такой модификации вирусная ДНК-полимераза воспринимает его в качестве субстрата для производства вирусной ДНК. Являясь аналогом дезоксигуанозина, АЦ, подобно другим нуклеозидным аналогам, должен фосфорилироваться, прежде чем станет активным. Фосфорилирование, в результате которого образуется ацикловиртрифосфат (АЦ-ТФ) — конечный продукт, нарушающий синтез в ДНК, происходит в три этапа с образованием последовательно моно-, ди- и ацикловиртрифосфата. Основной, первый, этап фосфорилирования АЦ происходит под воздействием специфического фермента ВПГ — тимидинкиназы, причем этот процесс не наблюдается в сколько-нибудь заметной степени в неинфицированной клетке. В результате ошибки вирусной ДНК-полимеразы АЦ-ТФ встраивается в вирусную ДНК и прерывает синтез вирусной ДНК, блокируя репликацию вирусных частиц (рис. 22).

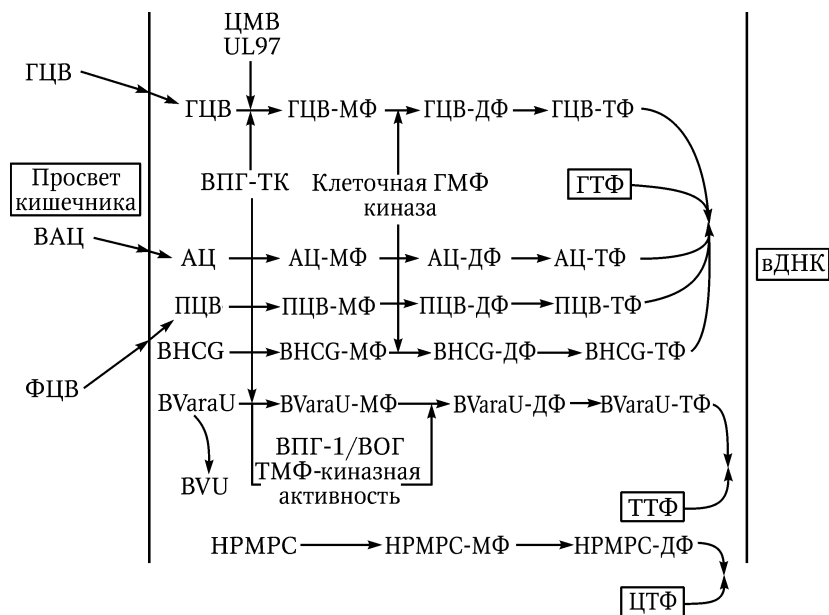


Рис. 22. Механизм действия противогерпетических соединений, подавляющих вирусную ДНК-полимеразу

Обозначения: ВВУ — бромовинил урацил; ЦТФ — цитидинтрифосфат; ФЦВ — фамциклоvir; ГТФ — гуанозинтрифосфат; ТТФ — тимидинтрифосфат; ВАЦ — валациклоvir; ВДНК — вирусная ДНК; ГМФ — гуанозинмонофосфат

Нуклеозиды дифосфат (ДФ) и трифосфат (ТФ) в составе антивирусных соединений специфичны к вирусным ДНК-полимеразам. ЦМВ не синтезирует вирусную тимидинкиназу, однако открытая рамка считывания UL97 кодирует пептид с киназоподобной активностью, благодаря чему он способен проводить первую стадию фосфорилирования ганцикловира (ГЦВ). В свою очередь, ацикловир (АЦ), пенцикловир (ПЦВ), лобукавир (ВНСГ) и соривудин (BVaU) активируются специфическими ВПГ-ТК. Механизм фосфорилирования лобукавира и соривудина охарактеризован недостаточно. Соривудин последовательно подвергается двум реакциям фосфорилирования, осуществляемым благодаря тимидилат-киназной активности ТК-пептидов ВПГ-1 или ВОГ. Цидофовир (НРМРС) является нуклеотидом, которому не требуется присутствие вирусной ТК (согласно данным De Clerq M., 1993).

Таким образом, два ключевых свойства — высокая избирательность и низкая токсичность по отношению к клеткам организма человека — обеспечили ацикловиру беспрецедентный успех среди всех остальных противогерпетических препаратов и позволяют считать его препаратом первого ряда при лечении ГИ. Однако чувствительность к АЦ различных герпесвирусов не одинакова. В порядке убывающей чувствительности к АЦ они располагаются следующим образом: ВПГ-1, ВПГ-2, ВВО-ОГ, ВЭБ и ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7. У последних отмечается недостаток вирусспецифической тимидинкиназы (ТК), что требует для их подавления более высоких концентраций АЦ. Показано, что АЦ активнее цитарабина в 20 раз, идоксинуридина — в 100 раз, а видарабина — в 160 раз. Ацикловир применяется местно, внутрь и парентерально, причем он был первым противогерпетическим препаратом, который удалось создать для приема внутрь.

Следует отметить, что не существует общепринятой классификации противогерпетических средств. Их можно группировать по химической основе, точке приложения или механизму действия. До появления специфически действующих аномальных нуклеотидов в терапии ГИ чаще всего использовали сочетания специфических ингибиторов синтеза вирусной ДНК с неспецифическими иммуномодуляторами или противогерпетическими вакцинами (см. табл. 70). В настоящее время в терапии ГИ приоритетное значение получили аномальные нуклеотиды, в частности АЦ, который стал последующей моделью для создания серии других синтетических противогерпетических препаратов (ганцикловир, фоскарнет, валацикловир, фамцикловир и пр.) (см. табл. 70, а также главу 11).

В то же время врач должен помнить о недостатках, присущих всей группе ациклических нуклеозидов: препараты подавляют только активную репликацию ГВ. Поэтому разовое (курсовое) применение препаратов этой группы не предотвращает развитие рецидивов

болезни, инфицирование родственным или новым типом ГВ и не влияет на показатели иммунитета (Исаков В. А. [и др.], 1993; Хахалин Л. Н., 1997).

*Тактика врага при легении рецидивирующего генитального герпеса* сводится к следующему. Лечение РГГ не должно быть однонаправленным. В настоящее время предлагается две стратегии лечения РГГ:

1. Эпизодическое лечение обострений, для чего используют АЦ в дозе по 200 мг 5 раз в день в течение 5—10 дней подряд. При тяжелом герпесе либо течении основного заболевания у лиц со сниженным иммунитетом дозировку необходимо увеличить вдвое. Раннее начало применения АЦ дает наиболее быстрый терапевтический эффект.

2. Длительная (от 6 мес. до 1 года) непрерывная супрессивная терапия. После купирования острых явлений РГГ назначают АЦ в дозе по 400 мг 2 раза в день либо по 200 мг 4 раза в день в течение нескольких месяцев. Такая длительная непрерывная супрессивная терапия АЦ особенно показана больным, у которых заболевание часто рецидивирует (6 и более рецидивов в год), протекает тяжело или приводит к изменению в психике (при менструальном герпесе) (Марченко Л. А., 1996). При снижении общей дозы и частоты приема промежуток времени до возникновения рецидивов уменьшались.

В то же время следует отметить, что терапевтические дозы противовирусных препаратов и продолжительность лечения четко не определены. Считается, что дозы и продолжительность лечения первичного эпизода ГГ и первого эпизода непервичного ГГ должны быть в два раза больше, чем при лечении рецидивов, когда длительность лечения зависит от скорости регрессии клинических признаков рецидива.

Больным с частотой рецидивирования более 6 в год целесообразно назначать супрессивные схемы противовирусных препаратов. Стандартной дозой для АЦ при длительном применении считается доза 800 мг/сут (по 400 мг 2 раза в день). Преимущество валацикловира (ВАЦ) состоит в возможности его эффективного применения только один раз в день по 500 мг. Фамцикловир (ФЦВ), несмотря на его фармакокинетические преимущества перед первыми двумя препаратами, неэффективен при кратности его применения менее 2 раз в сутки. Продолжительность супрессивной терапии не определена.

Результаты многочисленных исследований показали, что АЦ эффективен и хорошо переносится при супрессивной терапии, продолжающейся в течение 5 лет. В течение любого квартала пятого года лечения АЦ процент больных без рецидивов колебался от 85 до 90 %. Более чем у 20 % больных в течение всех пяти лет лечения вообще не было обострений.

Начиная работать с пациентом, врач обязан рассказать ему о провоцирующих факторах, чтобы затем больной попытался уста-

новить, какие факторы способствуют обострению болезни. Необходимо рассказать пациенту о начальных признаках РГГ, чтобы он мог сразу (рано!) начать применение АЦ. Это может существенно сократить продолжительность рецидива и даже помочь избежать фазы образования эрозий. Затем больного РГГ учат оказывать себе симптоматическую терапию (прием анальгетиков), рассказывают о гигиене половых органов и необходимости воздержания от половых контактов во время болезни и лечения.

В период появления предвестников обострения РГГ 16 больных начали принимать АЦ, в результате чего удалось нивелировать стадию образования эрозий, что является важным клиническим успехом. Наряду с клиническим улучшением нормализовались основные иммунологические показатели. Таким образом, рано начатое лечение АЦ способствовало быстрому наступлению клинико-иммунологической ремиссии.

Возникновение резистентных штаммов ВПГ к АЦ у леченых больных с ненарушенным иммунитетом встречается крайне редко (у 2—5 %) и клинически несущественно. Причем устойчивые к АЦ штаммы вируса герпеса чаще выделяются у больных с герпетическими пневмониями, энцефалитами, кожно-слизистой формой ГИ на фоне выраженного иммунодефицита (5—10 % случаев). Однако до настоящего времени нет данных, подтверждающих, что штаммы ВПГ с дефицитом тимидинкиназы способны реактивироваться из латентного состояния и вызывать рецидив заболевания или трансформироваться в другие формы вируса.

На наш взгляд, тестирование клинических изолятов ВПГ на чувствительность к ХП является необходимым звеном индивидуальной тактики ведения больных ГИ, особенно в тех случаях, когда имеет место тяжелое течение заболевания, а терапия носит неэффективный характер.

Терапевтическая эффективность АЦ оценена нами при лечении 96 женщин и мужчин с РГГ в возрасте от 18 до 45 лет. Продолжительность болезни — от 2 до 5 лет, частота рецидивов — 4—8 в год. Ацикловир назначался по 200 мг 5 раз в день на 5—10 дней с учетом клинических проявлений. Оценка эффективности лечения АЦ производилась на основании анализа сроков везикуляции и времени эпителизации элементов сыпи, уменьшения площади поражения, а также уменьшения или исчезновения симптомов интоксикации. Учитывалось увеличение продолжительности межрецидивного периода не менее, чем в 1,5—2 раза. По сравнению с симптоматическим лечением (СЛ) терапия АЦ оказалась эффективной. Так, на фоне АЦ длительность периода высыпаний и общеинтоксикационного синдрома была меньше ( $p < 0,05$ ), чем в случае применения СЛ. Время везикуляции, эпителизации было также достоверно короче при лечении

АЦ, чем у больных, леченных симптоматическими средствами. Важно отметить, что на фоне терапии АЦ отсутствовала стадия эрозий, что существенно облегчает клиническое течение рецидива. Продолжительность межрецидивного периода в группе лиц, леченных АЦ, составила 6,1 мес. и леченных СЛ — 2,3 мес. (табл. 71).

Таблица 71

**Продолжительность симптомов генитального герпеса  
при лечении ацикловиром**

Показатели	Продолжительность симптомов (в днях) на фоне лечения ( $n = 48$ )	
	Ацикловир	Симптоматическое лечение
Период вирусовыделения	1,8	4,6*
Интоксикация	1,0	3,7*
Местные субъективные проявления (зуд, жжение, боль)	2,8	4,5*
Везикулярная стадия	1,6	2,5*
Эрозивная стадия	—	2,1**
Новые элементы сыпи (число больных)	2 (4,1 %)	10 (20,8 %)**
Стадия эпителизации (образование корочек)	2,4	6,5
Продолжительность рецидива	6,5	10,2*
Сроки ремиссии, мес.	6,1	2,3*

\*  $p < 0,05$ .

\*\* $p < 0,001$ .

Углубленный анализ результатов применения АЦ при лечении ПГ показал, что время везикуляции сократилось у 88,46 % больных, что на 65,3 % больше, чем данный показатель при СЛ. Эпителизация элементов сыпи произошла быстрее у 84,6 % леченных АЦ больных (на 30,7 % больше, чем при СЛ). Площадь поражения уменьшилась у всех пациентов на фоне лечения АЦ, тогда как при СЛ это отмечено лишь в 30,7 % случаев. Уменьшение или исчезновение общепаразитарного синдрома наблюдалось в 2 раза чаще при лечении АЦ (92,1 %), чем при СЛ (46,1 %). После курса АЦ продолжительность ремиссии увеличивалась в 6 раз чаще, чем без его применения (у 76,9 и 15,3 % соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности АЦ по сравнению с симптоматическими средствами ( $p < 0,01-0,001$ ).

До и после лечения АЦ проводили иммунологическое обследование больных, которое включало определение субпопуляций Т-лимфоцитов и число В-лимфоцитов в периферической крови, индекса дифференцирования Т-лимфоцитов, значения РТМЛ с фитогемагглютинином (ФГА), содержания сывороточных иммуноглобулинов

классов А, М, G и С3 компонента комплемента. Отмечено повышение содержания субпопуляции Т-хелперов после лечения АЦ (20 и 32 % соответственно). Менее выраженными стали показатели РТМЛ с ФГА (79 и 63 % соответственно), снизилось содержание сывороточных IgA (3,0 и 1,95 г/л соответственно). Остальные показатели иммунитета оставались практически без изменений. Таким образом, лечение АЦ (монопрепарат) больных рецидивирующей ГИ способствовало наступлению клинической ремиссии без существенных изменений иммунного гомеостаза. Следует отметить, что АЦ проявляет разную терапевтическую активность в отношении всего семейства ГВ, однако наилучший терапевтический эффект отмечен при лечении простого и опоясывающего герпеса. Рекомендуемые дозы АЦ для пациентов с нормальной функцией почек показаны в табл. 72.

Таблица 72

**Рекомендуемые дозы ацикловира для пациентов с нормальной функцией почек**

Лекарственная форма	Показания	Группа пациентов	Доза	Интервал между дозами	Период
Внутривенно	Инфекция ВПГ или ВВЗ	Взрослые Дети (от 3 мес. до 12 лет)	5 мг/кг 250 мг/м <sup>2</sup>	8 ч 8 ч	5 дней 5 дней
	Инфекция ВВЗ	Взрослые с ИДС Дети с ИДС (от 3 мес. до 12 лет)	10 мг/кг 500 мг/м <sup>2</sup>	8 ч 8 ч	7 дней 7 дней
Перорально	Кожно-слизистые формы инфекции ВПГ	Взрослые и дети > 2 лет Дети (≤ 2 лет)	200 мг 100 мг	5 раз в день 5 раз в день	5 дней 5 дней
	Постоянное подавление РГГ	Взрослые	200 мг	4 раза в день	До 6 мес.
	<i>Herpes zoster</i>	Взрослые	800 мг	5 раз в день	До 6 мес.
	Профилактика ВПГ-инфекции*	Взрослые и дети старше 2 лет с ИДС Дети с ИДС (≤ 2 лет)	200 мг 100 мг	4 раза в день 4 раза в день	7 дней 7 дней
	Кожно-слизистые инфекции ВПГ	Взрослые и дети	По необходимости	5 раз в день	5–10 дней
Крем для локального применения	ВПГ кератит	Взрослые и дети	По необходимости	5 раз в день	≥ 3 дня после заживления
Глазная мазь					

\* Срок профилактического назначения определяется периодом риска.



Рецидивирующие вирусные инфекции сопровождаются развитием дисбаланса различных звеньев иммунной системы. Это является одной из причин длительной персистенции вирусов, поражения различных органов и систем. В комплексной терапии таких больных наряду с противовирусными средствами используются препараты ИФН и индукторы ИФН, иммуномодуляторы, препараты системной энзимотерапии (СЭТ), другие патогенетические средства (табл. 73) (см. также главы 9, 11 и 12). Применение препаратов СЭТ изложено в главе 10.

Таблица 73

**Средства иммунозаместительной  
и интерферозаместительной терапии**

Название	Показания	Доза и способ введения для лечения герпеса
<i>I. Специфические гамма- и иммуноглобулины</i>		
Человеческий иммуноглобулин	Генерализованная герпетическая инфекция	По 1,5—3 капли (0,05 мл/кг) через день или каждый день в течение 5—10 дней
Цитотект (ФРГ)	Цитомегаловирусная инфекция	10 % раствор Ig содержит АТ к ЦМВ; 1—2 мл/кг веса в/в, 1 раз в нед. Курс — 6 инъекций
Интраглобин (ФРГ)	Герпес, корь и другие вирусные инфекции	На 90 % содержит IgG, а также IgM и IgA; в/в капельно, 1 раз в нед. Курс — 6 инъекций
Пентаглобин (ФРГ)	Бактериальные инфекции на фоне антибиотикотерапии у лиц с ИДС	3—5 мл/кг веса, в/в 3 дня подряд. Повторный курс через неделю
<i>II. Интерфероны и их индукторы</i>		
Аллокин-альфа	Простой и опоясывающий герпес, тяжелый грипп, острый гепатит В, хламидиоз	Три подкожные инъекции в дозе 1 мг через 24 ч, возможные повторные курсы
Амиксин	Герпес, грипп и ОРЗ, гепатиты, рассеянный склероз, хламидиоз	Для лечения рецидива герпеса таб. по 0,25 г/сут 2 дня, затем по 0,125 г через 48 ч в течение 4 нед.
Гроприносин (Инозин пранобекс)	Грипп и ОРВИ, простой и опоясывающий герпес, ВЭБ- и ЦМВ-инфекции, корь, паротит, острые и хронические вирусные гепатиты В и С, папилломавирусная инфекция, ИДС	Взрослым: суточная доза 50 мг/кг массы тела по 2 таб. (1 таб. 500 мг) 3 раза в день, 5—7 дней. Детям с 2 лет: суточная доза 50 мг/кг массы тела по 1 таб. 3 раза в день, 5—7 дней
Изопринозин (Инозин пранобекс)	Герпес, папилломавирусная инфекция, нейроинфекции, атопический дерматит	В острый период (таб. 500 мг): до 3—4 г/сут по схеме, при ремиссии герпеса — по 0,5 г 2 раза в сутки длительно
Интрон А (США)	Вирусные гепатиты В и С, саркома Капоши, папилломавирусная инфекция, злокачественная меланома	3 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю в течение 4—6 мес.

Таблица 73 (окончание)

Название	Показания	Доза и способ введения для лечения герпеса
Кагоцел	Лечение рецидивирующего и генитального герпеса, лечение и профилактика гриппа и других ОРВИ	Для лечения герпеса по 2 таб. (1 таб. 12 мг) 3 раза в день, 5 дней
Неовир	ВПГ- и ВОГ-инфекции, микоплазмоз, хламидиоз, гонорея, гепатиты В и С	По 250 мг 1 раз в день в/м с интервалом в 1–3 дня, 5–15 инъекций и более на курс (по схеме)
Реаферон	Тяжелые формы рецидивирующей ГИ, гепатиты, грипп, пневмонии, нейроинфекции	По 1 млн МЕ 1–2 раза в день в/м, 7–10 дней подряд, либо 1 млн МЕ 1 раз в 3–4 дня, 5 инъекций
Циклоферон	Клещевой энцефалит, ВПГ- и ЦМВ-инфекции, ВИЧ-инфекция, хламидиоз, микоплазмоз, папилломавирусная инфекция, вирусные гепатиты А, В, С, D	По 0,25 г в/м на 1, 2, 4, 6 и 8-е сутки (и далее по схеме). Повторно через 2 нед. При хронических гепатитах, ВИЧ-инфекции — по схеме 3–6–12 мес., после перерыва — повторно

**II этап** — терапия в фазе ремиссии, после стихания основных клинических проявлений герпетической инфекции (фаза эпителизации, после отпадения корочек). Это ранняя реконвалесценция, 8–15-й дни рецидивов. Основная цель в этом периоде — достижение клинко-иммунологической ремиссии, подготовка больного к вакцинотерапии. Показано соблюдение режима труда и отдыха, диета должна быть разнообразной, богатой витаминами и микроэлементами.

Учитывая нарушения различных звеньев иммунитета, которые сохраняются у пациентов с ГГ и в фазе ремиссии, показано применение иммуномодуляторов (возможно тех же, что и в периоде рецидива) или адаптогенов растительного происхождения, например из семейства аралиевых, препаратов золотого корня, лимонника, аира, витамин-М и др. При выраженной иммуносупрессии показано назначение препаратов тимуса коротким курсом. Продолжить применение средств с иммуномодулирующим эффектом (интерферонов и его индукторов), коррекция ферментативных нарушений, восстановление нормальной микрофлоры кишечника (системная энзимотерапия, про- или пребиотики). Проводится симптоматическое, общеукрепляющее, физиотерапевтическое лечение, санация очагов инфекции, терапия хронических воспалительных заболеваний.

Считают, что рецидивирующие формы герпеса встречаются у 2–6 % населения, генитальным герпесом страдают 0,5–2,0 %,

а в развитых странах — до 6—10 % взрослого населения. У больных с онкологической патологией ГИ встречается в 50 % случаев, а при ВИЧ-инфекции — в 60—100 % случаев. Таким образом, ГИ является серьезной проблемой для больных с иммунодефицитными состояниями.

**III этап** — специфическая профилактика рецидивов ГИ с использованием герпетических вакцин — инаktivированных («Витагерпавак»), рекомбинантных (через 1—2 мес. после окончания рецидива).

Цель вакцинации — активация клеточного иммунного ответа, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма. Следует отметить, что этот этап чаще наступает не ранее 1—2 мес. после окончания фазы обострения ГГ, при наличии клинико-иммунологической ремиссии заболевания.

В России с целью профилактики рецидивов ГИ, в том числе ГГ, в фазе клинико-иммунологической ремиссии используют отечественные противогерпетические культуральные инаktivированные вакцины «Герповакс» (Санкт-Петербург) и «Витагерпавак» (Москва) (подробно — см. в главе 13).

Известно, что иммунодефицит у больных РГГ в фазе ремиссии может длительно сохраняться, в том числе остается низким титр сывороточных интерферонов, снижена продукция ИФН лейкоцитами. В связи с этим появились сообщения, в которых рекомендуют специфическую вакцинацию проводить на фоне использования препаратов ИФН, в частности реаферона, что позволяет пролонгировать фазу ремиссии. Применяются и другие препараты ИФН и его индукторы (циклоферон) совместно с противогерпетическими вакцинами (см. в главе 12).

Показано, что у 30—50 % больных первичным герпесом в течение 2—3 лет отмечаются рецидивы заболевания, которые возникают после провоцирующих факторов (охлаждения, избыточной инсоляции и т. д.) и не предотвращаются многомесячным применением противогерпетических ХП (ацикловира др.). В таких случаях специфическая вакцинация способна значительно снизить риск развития рецидива заболевания и служит для его профилактики.

**IV этап** — диспансерное наблюдение и реабилитация больных ГИ. Система этапного лечения больных РГГ предусматривает диспансерное наблюдение и плановое клинико-лабораторное обследование пациентов в фазе ремиссии (1 раз в 3—6 мес.), а также в период обострения болезни.

Врачам рекомендуется:

1. Проводить активное наблюдение с клинико-лабораторным мониторингом (вирусологическое и иммунологическое обследование больных), санация хронических очагов инфекции, иммунореа-

билитация. Для консультаций привлекаются необходимые специалисты.

2. Проводить симптоматическую (патогенетическую) терапию с учетом состояния пациента (системная энзимотерапия, пребиотики, иммуномодуляторы и т. д.).

3. Повторное использование вакцины с целью профилактики рецидивов ГВИ.

В стратегическом плане разработанное и предложенное нами 20 лет назад этапное лечение и диспансерное наблюдение больных рецидивирующим герпесом выдержало испытание временем и поддержано практикующими врачами и учеными (Арбузова И. А. [и др.], 2000; Белозеров Е. С. [и др.], 2008; Ершов Ф. И., Романцов М. Г., 2007; Мокеева М. В., 1995; 2003; Романцов М. Г. [и др.], 2010; Сафронова М. М., 2003; Хахалин Л. Н., 1997; 1998).

Так, М. В. Мокеева (2003) наблюдала 103 больных РГГ в возрасте от 21 до 50 лет обоего пола, а также 110 соматически здоровых лиц. Больные ГИ имели легкое, среднетяжелое и тяжелое течение болезни с частотой рецидивов от 3 до 8 и более раз в году. Установлено, что с возрастом у женщин тяжесть клинических проявлений РГГ возрастает, тогда как у мужчин отмечается лишь более выраженный астенический синдром. Автор предложила объективизировать оценку степени тяжести РГГ по сумме клинических (местных и общих) признаков, выраженных в баллах. Так, легкая форма РГГ была при наличии признаков, оцененных до 8 баллов, среднетяжелая — при 8,5—12 баллах, тяжелая — свыше 12,5 баллов. Показано, что при легком течении РГГ клеточный иммунодефицит встречается в 56 % случаев, при среднетяжелом течении — в 85,1 %, у тяжелых больных — в 100 % случаев.

Комплексная этапная терапия РГГ проводилась дифференцированно с учетом степени тяжести клинко-иммунологических проявлений генитального герпеса и периода болезни, при этом использовались новые противовирусные (валтрекс) и иммуностропные (полиоксидоний, неовир, циклоферон) препараты в оригинальном сочетании. Показано положительное влияние предложенного комплексного этапного лечения на клиническое течение рецидивов у мужчин и женщин. В результате данной терапии достоверно уменьшилось количество больных с тяжелым течением РГГ (с 29,1 до 9,7 %), отмечена положительная динамика показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, элиминационные механизмы не отреагировали на комплексную терапию. Показаны отчетливые клинко-иммунологические преимущества комплексной этапной терапии РГГ по сравнению с монотерапией ацикловиром отдельных рецидивов болезни.

Проанализированы отдаленные результаты лечения во время клинико-иммунологического обследования 35 больных через 3 года и 18 пациентов — через 6 лет после окончания комплексной этапной терапии. Показана возможность стабилизации клинического состояния и сохранения позитивных изменений в иммунограмме (Т-клеточное звено иммунитета), снижение содержания иммуноглобулинов класса G к ВПГ и ЦМВ под влиянием терапии. Изменения показателей элиминационных механизмов выявлено не было. В заключение еще раз делается важный вывод о целесообразности и большей эффективности комплексной этапной терапии РГГ по сравнению с монотерапией ацикловиром только во время рецидивов ГГ.

### **9.3. Эффективность комплексной терапии тяжелых форм ГГ с монотонным типом рецидивирования**

Сложным для лечения является вариант течения ГГ с монотонным типом рецидивирования и тяжелым течением («менструальный герпес»), характеризующийся обострениями инфекционного процесса до менструации, на фоне ее или после месячных (Исаков В. А. [и др.], 2010; Сметник В. П., Тумилович Л. Г., 2006; Шперлинг Н. В. [и др.], 2010). Подобное течение заболевания может быть для молодой женщины сильнейшим психотравмирующим фактором, ограничивающим ее социальную активность и снижающим качество жизни (Халдин А. А. [и др.], 2008). Заболевание характеризуется упорным течением и плохо поддается лечению. Поэтому Европейские стандарты диагностики и лечения ГГ предлагают использовать длительную (годами) супрессивную терапию противовирусными ХП (аналоги нуклеозидов — ацикловир, валтрекс). Однако даже такая терапия не исключает повторного рецидивирования заболевания и бессимптомного вирусовыделения, при этом возрастает риск побочных эффектов и развития устойчивости вирусов герпеса к ХП (Исаков В. А. [и др.], 2006; Сметник В. П., Тумилович Л. Г., 2006). Поэтому разработка адекватных и эффективных способов лечения и профилактики рецидивов ГГ у данной категории больных остается актуальной.

Д. К. Ермоленко, В. А. Исаков, Д. В. Исаков (2005—2011) впервые предложили двухэтапную терапию тяжелых форм ГГ с монотонным типом рецидивирования и оценили эффективность сочетанного использования противовирусных средств с препаратами интерферона и его индукторами с последующей противорецидивной вакцино-терапией. Объектом исследования были 100 пациенток детородного возраста, страдающих ГГ тяжелого течения с монотонным типом рецидивирования (частота рецидивирования герпеса не реже 1 раза

в 1 мес., т. е. 12 и более рецидивов в год). Методом случайной выборки пациенток разделили на 4 группы (по 25 человек в каждой) в зависимости от характера получаемой терапии:

1-я группа — пациентки получали перорально фамвир по 0,125 г 2 раза в сутки в течение 5 дней;

2-я группа — больные получали фамвир по той же схеме в сочетании с амиксином по 0,125 г, в первые двое суток ежедневно, затем через 48 ч, в курсовой дозе 2,5 г;

3-я группа — пациентки получали фамвир по 0,125 г 2 раза в сутки 5 дней совместно с ЦФ по 2 мл 12,5 % раствора внутримышечно ежедневно в 1-й и 2-й дни лечения, затем — через 48 ч до 8-го дня лечения, в дальнейшем — через 72 ч до 23-го дня лечения, всего 10 инъекций, на курс 2,5 г;

4-я группа — больные получали фамвир по 0,125 г 2 раза в сутки 5 дней в сочетании с вифероном в виде ректальных суппозиторий, содержащих 1 млн МЕ рекомбинантного ИФН $\alpha$ -2b, вместе с антиоксидантами, витаминами Е и С. Свечи использовались 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч ежедневно в первые 10 дней, затем через день еще в течение 20 дней.

После проведения курса подготовительной терапии, при условии отсутствия рецидивирования ГИ в течение, как минимум, 1 мес., были отобраны 40 пациенток (с продолжительностью ремиссии от 32 до 68 дней) для проведения дальнейшей противорецидивной вакцинации, которую проводили инактивированной герпетической вакциной (ИГВ) «Витагерпавак» по алергометрической методике согласно Методическим рекомендациям (см. главу 13).

Для проведения анализа субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови (ПК) пациенток использовали метод непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами, полученными к дифференцировочным антигенам, локализованным на поверхности исследуемых клеток (Тотолян А. А. [и др.], 1999).

Содержание ИЛ-4, ИФН $\gamma$  в сыворотке крови больных определяли с помощью набора реагентов Pro Con (ТОО Протеиновый контур, Санкт-Петербург) методом твердофазного ИФА согласно прилагаемой инструкции. Чувствительность определения составляет 1,5 пг ИФН $\gamma$ /мл, 2 пг ИЛ-4, средняя воспроизводимость 91–98 %. Уровень продукции ИФН $\alpha$ / $\beta$  лейкоцитами ПК пациенток, индуцированной вирусом болезни Ньюкасла, а также продукции ИФН $\gamma$ , индуцированного фосфоглицериновым альдегидом, определяли по методу, описанному ранее (Ершов Ф. И., Готовцева Е. П., 1989).

Для выявления в клиническом материале (отделяемом из уретры, цервикального канала и шейки матки) ВПГ-1 и ВПГ-2 использо-

вали ПЦР. Выделение ДНК из материала проводили при помощи китов («Казджин», США) согласно прилагаемой инструкции.

Математическую обработку полученных данных осуществляли с использованием компьютерных программ Excel (Microsoft Inc., 1985—1997), Statistica for Windows, V. 5.0 (Stat Soft Inc., 1995), рассчитывая среднюю арифметическую, стандартную ошибку средней арифметической, доверительный интервал (Юнкеров В. И., Григорьева С. Г., 2002). Достоверность различий между средними величинами оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента (уровень значимости  $p < 0,05$ ). Ряд показателей были подвергнуты дополнительной статистической обработке с использованием программы Prism 4.03 software (GraphPad Prism, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)) и применением непарного двустороннего *t*-теста Стьюдента.

Как известно, основной целью лечения РГГ считают не только быстрое и эффективное купирование острых проявлений герпеса, но также стабилизацию течения патологического процесса с прекращением рецидивирования или, по крайней мере, снижением его частоты и увеличением длительности периода ремиссии. Данное лечение рассматривалось как предварительный (первый) этап, за которым последует специфическая профилактика рецидивов ГГ с использованием впервые ИГВ «Витагерпавак» для данной категории больных (второй этап).

Анализ клинических проявлений рецидива ГИ в рассматриваемых группах показал, что после лечения средняя продолжительность болей, чувство жжения и зуда в местах герпетических высыпаний, проявления интоксикационного синдрома (слабость, познабливание) стали достоверно короче. Достоверно уменьшилась площадь высыпаний и сократилась продолжительность рецидива герпеса (табл. 74). Причем после лечения прошли боли и озноб у больных 2—4-й групп (на фоне сочетанного использования фамвира с амиксином, ЦФ и вифероном-3), остались боли только у пациентов, получавших монотерапию фамвиром. В то же время достоверной разницы в продолжительности клинических симптомов между группами с учетом вида терапии выявить не удалось.

Таким образом, включение в схемы лечения больных с ГГ помимо противовирусного препарата (фамвир), индукторов интерферона (амиксин, ЦФ) и/или препарата интерферонового ряда (виферон) не оказало существенного влияния на клинические проявления и частоту рецидивирования заболевания по сравнению с монотерапией фамвиром. В то же время использование в комплексной терапии иммуностропных препаратов оказало выраженный иммунокорректирующий эффект (см. табл. 74).



Динамика клинических симптомов с учетом вида терапии

Факторы сравнения эффективности проведенной терапии	Клинические проявления (дни)	Выраженность клинических проявлений							
		до лечения				после лечения			
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Симптомы интоксикации	Слабость	4,3 ± 0,74	4,7 ± 0,81	5,0 ± 0,42	4,5 ± 0,33	2,5 ± 0,14	2,5 ± 0,33	2,0 ± 0,32	1,5 ± 0,74
	Познабливание	2,0 ± 0,16	1,9 ± 0,62	1,67 ± 0,52	1,5 ± 0,18	0	0	0	0
Субъективная симптоматика	Боли	3,3 ± 0,16	2,2 ± 0,64	3,6 ± 0,84	2,0 ± 0,34	1,51 ± 0,23*	0	0	0
	Жжение	5,34 ± 0,46	6,42 ± 0,81	6,13 ± 0,74	5,77 ± 0,62	2,63 ± 0,88	2,54 ± 0,36	2,37 ± 0,22	1,84 ± 0,42
	Зуд	6,19 ± 0,38	6,34 ± 0,22	7,45 ± 0,81	6,92 ± 0,33	3,62 ± 0,54	3,24 ± 0,29	3,43 ± 0,32	2,84 ± 0,47
Средняя площадь герпетических высыпаний (см <sup>2</sup> )		0,74 ± 0,09	0,66 ± 0,12	0,88 ± 0,13	0,72 ± 0,08	0,44 ± 0,04	0,33 ± 0,07	0,41 ± 0,03	0,34 ± 0,06
Общая продолжительность рецидива (дни)		8,6 ± 0,92	9,7 ± 0,84	8,8 ± 0,64	7,3 ± 0,72	4,3 ± 0,22	5,3 ± 0,82	4,9 ± 0,34	4,1 ± 0,66

\* Статистически достоверные различия ( $p < 0,5-0,001$ ) между первой и остальными группами больных до и после проведенной терапии.

Установлено, что комплексная терапия привела к достоверному увеличению общего количества лейкоцитов и лимфоцитов ПК у больных 2, 3 и 4-й групп. Лишь у пациентов, получавших монотерапию фамвиром, не было статистически значимых изменений в количестве лейкоцитов в процессе лечения.

Важно отметить, что показатели Т-клеточного иммунитета  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-лимфоциты не только повышались после лечения, особенно в 3 и 4-й группах (фамвир совместно с ЦФ или вифероном-3, соответственно), но и достигали показателей здоровых волонтеров, что свидетельствует о корригирующем эффекте комплексной терапии. Аналогичное увеличение содержания в этих же группах больных было  $CD20^+$  В-лимфоцитов.

Помимо лимфоцитов,  $CD16^+$  НК-клетки также играют важную роль в протекции при ВПГ-инфекции. При оценке влияния комплексной терапии на их уровень не было обнаружено выраженного эффекта, за исключением 4-й группы, где терапия вызывала достоверное увеличение содержания НК-клеток. Указанные изменения можно рассматривать как положительную тенденцию. Она обусловлена, по-видимому, двумя факторами. Во-первых, применение противовирусного препарата (фамвир) нивелирует негативную вирусиндуцированную иммуносупрессию. Во-вторых, на этом фоне облегчается реализация стимулирующего влияния индукторов ИФН на иммунную систему больного. Данное предположение подкрепляется результатами общего активирующего воздействия проводимой терапии на все звенья иммунитета, что сопровождается увеличением количества  $CD25^+$  клеток крови, особенно у больных 3 и 4-й групп ( $CD25$  используется как маркер общей активации разных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, НК-клетки и др.).

Проведенное лечение оказало нормализующее влияние на различные цитокины, в частности на систему ИФН. Если в сыворотке крови, полученной во время рецидива заболевания, во всех рассматриваемых группах отмечено высокое содержание ИФН на фоне снижения способности клеток к выработке эндогенных ИФН, то результаты, полученные после лечения, продемонстрировали обратную тенденцию: снижение уровня ИФН до границ нормы с восстановлением способности к синтезу ИФН.

Интересно, что при использовании в комплексной терапии индукторов ИФН (группа 2 и 3, амиксин и ЦФ, соответственно) эффект был максимально представлен: при одновременной выраженной индукции синтеза ИФН $\gamma$  отмечено достоверное подавление продукции ИЛ-4. После лечения повышение значений коэффициента ИФН $\gamma$ /ИЛ-4, который позволяет предполагать поляризацию иммунного ответа в сторону Th1 типа иммунного ответа, отмечено во всех

**Изменения иммунологических показателей в периферической крови пациентов, получавших различные виды терапии**

Показатели	Группы пациентов и вид терапии							
	1-я группа Фамвир		2-я группа Фамвир + аминсин		3-я группа Фамвир + циклоферон		4-я группа Фамвир + виферон	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD4 <sup>+</sup> клетки	0,33 ± 0,05*	0,49 ± 0,12	0,35 ± 0,05*	0,66 ± 0,13	0,32 ± 0,08*	0,73 ± 0,12	0,27 ± 0,07*	0,79 ± 0,06
CD8 <sup>+</sup> клетки	0,37 ± 0,05*	0,45 ± 0,13	0,35 ± 0,08*	0,55 ± 0,06	0,46 ± 0,13*	0,65 ± 0,10	0,38 ± 0,08*	0,78 ± 0,05
CD16 <sup>+</sup> клетки	0,23 ± 0,05	0,24 ± 0,08	0,29 ± 0,09	0,28 ± 0,09	0,26 ± 0,07	0,29 ± 0,07	0,23 ± 0,07*	0,32 ± 0,07
ИФНγ	1,94 ± 0,52*	2,52 ± 0,47	2,26 ± 0,65*	3,11 ± 0,50	2,66 ± 0,54*	3,50 ± 1,00	2,63 ± 0,59*	3,28 ± 1,18
IL-4	5,34 ± 0,81*	4,91 ± 0,23	5,41 ± 0,58*	4,21 ± 0,54	5,48 ± 0,86*	3,75 ± 0,50	5,08 ± 1,10*	3,41 ± 0,41
ИФНγ/ИЛ-4 кф.	1,48 ± 0,41	2,06 ± 0,40	1,71 ± 0,61	3,03 ± 0,76	1,99 ± 0,53	3,72 ± 0,87	2,15 ± 0,76	3,85 ± 1,35
Увеличение ИФНγ/ИЛ-4 кф. после лечения, %	—	На 35 %	—	На 77 %	—	На 87 %	—	На 79 %

\* Степень достоверности различий ( $p < 0,05 - 0,001$ ) между парными показателями у пациентов до и после применения противовирусной терапии ( $n = 25$ ).

*Примечания.* ИФНγ/ИЛ-4 кф. — отношение показателей ИФНγ к ИЛ-4 (коэффициент). Изменения коэффициента ИФНγ/ИЛ-4: для вычисления данного коэффициента исходные данные содержания цитокинов в сыворотке крови пациентов были нормализованы в молярные эквиваленты.

группах в пределах 35—79 %. Более всего повышение коэффициента ИФН $\gamma$ /ИЛ-4 (на 87 %) было в 3-й группе на фоне терапии фамвир + ЦФ (по соотношению молярных эквивалентов их концентраций в сыворотке ПК), несколько ниже показатели этого коэффициента были во 2 и 4-й группах (табл. 75). Это может указывать на более выраженный иммуномодулирующий эффект терапии с участием ЦФ. Следует отметить, что ЦФ как индуктор интерферонов обладает бифункциональным эффектом — он способен подавлять репродукцию широкого спектра вирусов и вместе с тем оказывает выраженный иммунокорректирующий эффект. Циклоферон повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствуя завершению фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей, вызывает повышение уровня НК-клеток в ПК. Установлен дозо- и интервалозависимый эффект препарата, что необходимо учитывать при его применении (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., 2007).

Таким образом, рецидивы ГГ с монотонным типом рецидивирования характеризуются: снижением количества основных субпопуляций Т-лимфоцитов, CD16<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> клеток, синтеза эндогенных ИФН, низкими значениями коэффициента ИФН $\gamma$ /ИЛ-4, что свидетельствует о преобладании Th2 типа иммунного ответа. Впервые предложено сочетанное использование в терапии тяжелого рецидива ГГ с монотонным типом рецидивирования фамвира, ИФН или индукторов ИФН (виферон, циклоферон) и антиоксидантов, что приводит к более значимому, чем в случае монотерапии фамвиром, увеличению количества лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> клеток, восстановлению способности к выработке эндогенных ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$ , повышению значений коэффициента ИФН $\gamma$ /ИЛ-4, что характеризует формирование Th1 типа иммунного ответа (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., Исаков Д. В., 2005—2011).

## 9.4. Терапия генитального герпеса у беременных

Анализ эпидемиологических особенностей и данные клинико-лабораторных исследований ГИ у беременной, плода и новорожденного позволили разработать рациональную тактику ведения родов, основанную на использовании мероприятий противэпидемического режима, и расширить показания к оперативному родоразрешению. Однако достижения медицинской вирусологии в области создания антигерпетических химиопрепаратов (к настоящему времени имеется более 10 препаратов) пока не нашли своего применения в клинической практике для лечения герпетических поражений в течение гестационного периода. В случае развития локализованных форм инфекции во время

беременности показано назначение специфического противогерпетического лечения. К сожалению, приходится отмечать, что большинство из известных на сегодня специфических противогерпетических препаратов обладают токсичностью по отношению к плоду, поэтому не могут быть применимы для парентерального введения. Используют таблетированные формы аномальных нуклеотидов (ацикловир, валтрекс). И напротив, формы этих препаратов для местного применения (мази, кремы, гели) применимы во время беременности без каких-либо ограничений (Ярославский В. К. [и др.], 1996).

При первичном заражении беременная женщина выделяет вирус в течение 8—100 сут, при рецидивах — 6—40 сут. Рецидив ГГ может проявляться только выделением вируса в течение 1—2 сут без клинических проявлений. При первичном инфицировании во время беременности высок риск преждевременных родов и самопроизвольного аборта. При рецидивах герпеса эти осложнения возникают значительно реже. Следует принять во внимание доказанный факт, что подвижные сперматозоиды, способные к оплодотворению, могут содержать различные вирусы (ВИЧ, вирусы гепатитов В или С, простого герпеса) и передавать их при оплодотворении. Инфицированные вирусами сперматозоиды переносят в яйцеклетку неактивный ген, способный реплицироваться в эмбрионе и активирующийся при попадании в яйцеклетку (Wang D. [et al.], 2011).

Интересные и важные результаты получены при изучении носительства антигенов (АГ) главного комплекса гистосовместимости класса I у женщин, больных ГГ (Лушкова И. П., 2007). При типичной форме ГГ у каждой 2-й больной в половых путях обнаруживался только ВПГ-2, а ВПГ-1 была инфицирована каждая 4-я больная. Тяжелая типичная форма ГГ в 73,3 % случаев была обусловлена инфицированием ВПГ-2 или реинфекцией (контаминация ВПГ-1 и ВПГ-2).

Выявлены положительные ассоциации определенных антигенов HLA класса I с инфицированием ГГ. Антигены HLA B16, HLA B35, HLA B41, HLA Cw4 являются маркерами тяжелого течения ГГ. Критерий относительного риска составил 2,16; 2,04; 3,78; 2,02 соответственно. Наиболее часто выявляются антигены HLA Cw4 и HLA B35 — в 37,2 и 33,7 % случаев соответственно. Детальное изучение распределения АГ HLA класса I с учетом инфицирования пациенток ВПГ-1 и/или ВПГ-2 выявило преобладание АГ HLA B35 (33,7 %). Больные, инфицированные только ВПГ-2, в 6 раз чаще были носительницами этого антигена. Среди носительниц HLA B35 с лабораторно подтвержденным дефицитом 21-гидроксилазы не было инфицированных ВПГ-1, что подтверждает генетическую предрасположенность к заражению определенным типом ВПГ. Больные, инфицированные ВПГ-2

и являющиеся носителями АГ HLA B35, составляют группу риска по невынашиванию беременности (Лушкова И. П., 2007).

К факторам риска заражения ВПГ-2 относятся возраст от 17 до 24 лет, 6 половых партнеров и более, частая их смена (у каждой третьей большой половая связь до 1 года), высокий процент перенесенной хламидийной инфекции (31,4 %), носительство антигена HLA B35 (33,7 %). У больных, инфицированных ВПГ-1, пик заражения приходится на возраст от 25 до 34 лет, число половых партнеров составляет от 2 до 5. В устойчивых половых связях (более 10 лет) они значительно чаще используют орогенитальные контакты. В сравнении с инфицированными ВПГ-2 они в 6 раз реже являются носительницами антигена HLA B35.

У 62,1 % носительниц АГ HLA B35 выявлен дефицит 21-гидроксилазы. В 3,1 раза чаще у них отмечалась олигоменорея, в 1,7 раза и 3,2 раза чаще возникали самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности в I триместре (надпочечниковая гиперандрогения). В случае дефицита 21-гидроксилазы самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности встречаются в 2,5 и 4 раза чаще по сравнению со всеми обследованными больными ГГ (Лушкова И. П., 2007).

Таким образом, можно сделать вывод, что тяжесть, полиморфизм ГГ и исходы беременностей не только обусловлены вирулентностью вирусов и исходным иммунным статусом пациенток, но и напрямую зависят от перенесенной реинфекции, носительства вируса герпеса определенного генотипа и антигенных вариантов класса I гистосовместимости. Обнаружение у больных ГГ АГ HLA B35 требует проведения синактеновой пробы. Выявление дефицита 21-гидроксилазы свидетельствует о стертой форме надпочечниковой гиперандрогении и определяет необходимость, помимо противогерпетического лечения, назначения дексаметазона по  $1/4$  таб. 2 раза в сутки, что является реальной профилактикой привычного невынашивания беременности у этого контингента больных (Лушкова И. П., 2007).

*По МКБ-10 выделяют следующие клинические формы ГГ:*

- герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта;
- герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки;
- аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная.

Клинико-вирусологическая классификация ГГ наружных половых органов. Формы заболевания (Семенова Т. Б., 2000):

- типичная;
- атипичные:

а) с манифестацией (некротические, буллезные, отечные, очаги в виде трещин);

б) малосимптомные (зудящие, микротрещины).

Типы ГГ с учетом клинико-морфологических проявлений (Абасова Ф. И., Безух С. М., Борисенко К. К. [и др.], 1997):

- первый клинический эпизод первичной инфекции;
- первый клинический эпизод при существующем ГГ;
- рецидивирующий ГГ;
- асимптомный ГГ.

В зависимости от локализации и степени тяжести поражений (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 1997; 2003):

I стадия — поражение наружных половых органов;

II стадия — герпетический кольпит, цервицит и уретрит;

III стадия — герпетический эндометрит, сальпингит или цистит.

При типичной клинической и атипичной формах ГИ показано специфическое лечение противовирусными препаратами в сочетании с терапией, направленной на сохранение беременности. В настоящее время еще недостаточно разработан вопрос о тактике ведения беременности при бессимптомной форме ГИ. Использование противовирусных препаратов в этих случаях вызывает опасения в связи с возможностью их неблагоприятного влияния на плод. В последние годы значительно увеличилось число сообщений о положительном эффекте применения АЦ для лечения ГИ во время беременности. Ацикловир обладает высокой эффективностью при системном применении для профилактики герпеса новорожденных и неблагоприятного влияния ГИ на течение беременности и развитие плода. Описаны случаи применения внутривенных инъекций АЦ для лечения тяжелой генерализованной ГИ у беременных женщин с хорошим результатом как для матери, так и для плода и новорожденного. Ацикловир в виде мази и крема является препаратом «номер один» для лечения локализованных форм ГИ, приводя к быстрому исчезновению проявлений герпеса на коже и слизистых.

Крем АЦ наносят на пораженные участки кожи и слизистых оболочек 5 раз в день. Средняя продолжительность лечения составляет 5—7 дней. В случае необходимости она может быть увеличена до 10 дней. В редких случаях на месте нанесения препарата отмечаются гиперемия, небольшая сухость и шелушение кожных покровов.

При лечении генерализованных форм ГИ и при первичном ГГ во время беременности АЦ может назначаться в виде таблеток (капсул) или парентерально. При использовании пероральных форм обычная доза составляет 200 мг 5 раз в день, у больных с иммунодефицитным состоянием она может быть увеличена в 2 раза. Средняя продолжительность курса лечения обычно составляет 5—10 дней. К 1998 г. получе-



ны сведения об использовании АЦ у 850 беременных женщин, из них у 578 — в первом триместре беременности (данные ACOG, 1998). Установлено, что токсическое действие АЦ проявляется крайне редко, в основном у обезвоженных больных или больных с нарушением функции почек. В связи с низкой токсичностью предложено отнести АЦ к непрописываемым препаратам (OTC, over-the counter) (Whytley R. J., Grann J. W., 1992; Sand M. A. [et al.], 1998).

При тяжелых формах ГИ у беременных, а также при генерализованной ГИ новорожденных АЦ назначается парентерально. Новорожденным АЦ вводится в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 10—14 дней. Взрослым дозировка составляет 5 мг/кг каждые 8 ч в течение 5—10 дней. Ацикловир вводится внутривенно капельно медленно, в течение не менее 1 ч (табл. 76).

Специфическая химиотерапия герпетических поражений гениталий может включать применение других противовирусных препаратов, таких как оксолин (0,25; 0,5; 1, 2 и 3 %-ная мазь), теброфен (2, 3, 5 %-ная мазь), фоскарнет (3 % крем), тромонтадин (1 %-ная мазь), бонафтон (0,25, 0,5, 1 %-ная мазь). Эти препараты наносятся на очаги поражения 2—4 раза в день в течение 5—14 дней. Применение данных препаратов должно сочетаться с воздействием на иммунную систему таких ее корректоров, как тактивин (подкожно 100 мкг 2 раза в нед.), тималин (в/м 10 мг 1 раз в день в течение 10 дней), спленин (в/м 1 мл 1 раз в день в течение 10 дней), дибазол (внутрь 2 раза в день по 0,02 г в течение 6 нед.), элеутерококк (внутрь 1—2 раза в день по 15—25 кап.) (табл. 77). Для лечения герпетических поражений кожи и слизистых оболочек может использоваться раствор интерферона, который наносится на пораженные участки 2—3 раза в день в течение 5—7 дней. Однако, несмотря на наличие в настоящее время разработанного метода лечения ГГ у небеременных женщин, использование большинства иммуностимуляторов, ПГВ и противовирусных ХП во время беременности продолжает оставаться до конца не выясненным с точки зрения допустимости их применения во время беременности. Поэтому на первый план выступают мероприятия противозидемического и организационного характера.

*Ведение беременности и родов у больных герпесом.* Очевидно, что тактика при ведении беременности и родов у женщин с ГИ будет зависеть от акушерско-гинекологического анамнеза, выраженности и формы ГИ, а также от конкретной акушерской ситуации, осложнений беременности и родов.

При решении вопроса о целесообразности пролонгации беременности в случае развития генитальной ГИ следует исходить из знания того положения, что основной причиной неонатального герпеса является передача вируса от матери во время родов при прохождении

**Лечение герпетической инфекции у беременных женщин  
(противовирусная терапия)**

Препарат	Способ и периодичность введения	Разовая доза	Курс лечения	Примечания
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир (зовиракс, виролекс)	В/в капельно, медленно в течение 1 ч, каждые 8 ч	5–10 мг/кг	5–10 дней	Применяется при генерализованных формах ВПГ-инфекции (поражения ЦНС, внутренних органов).
	Таблетки 5 раз в день	200 мг	5–10 дней	
	Аппликации крема, мази 5 раз в день	5 %-ная мазь (крем)	5–20 дней	При поражении кожи и слизистых
Валацикловир (валтрекс)	Таблетки 2 раза в день	500 мг	5–10 дней	При поражении кожи и слизистых
<i>Препараты второго ряда</i>				
Оксолин	Аппликации мази, 2–3 раза в день	0,25; 0,5; 1, 2, 3 %-ная мазь	5–10 дней	Герпетические поражения кожи и слизистых
Тромонтадин	Аппликации мази, 3 раза в день	1 %-ная мазь	7–10 дней	Герпетические поражения кожи и слизистых
Бонафтон	Аппликации мази, 3–4 раза в день	0,25; 0,5; 1 %-ная мазь	7–10 дней	Герпетические поражения кожи и слизистых
Интерферон	Местно, 2–3 раза в день	2 мл	5–7 дней	Герпетические поражения кожи и слизистых
Алпизарин	Аппликации мази, 4–5 раз в день	2–5 %-ная мазь	5–6 дней	Герпетические поражения кожи и слизистых
Витамедин-М	Капли в нос, 3 раза в день, местно (разведение 1 : 10)	2–3 капли	5–10 дней	Герпетические поражения кожи и слизистых

**Лечение герпетической инфекции у беременных женщин  
(иммунокорректирующая терапия)**

Препарат	Способ и периодичность	Разовая доза	Курс лечения	Примечание
Спленин	В/м, 1 раз в день	2 мл	10 инъекций	—
Тималин	В/м, 1 раз в день	10 мг	10 инъекций	—
Тактивин	П/к, 2 раза в неделю	100 мкг	10 инъекций	Под контролем показателей клеточного иммунитета
Элеутерококк	Внутрь, 1—2 раза в день	15—25 кап.	2 курса по 6 нед. с перерывом 2 нед.	Элеутерококк и дибазол назначают одновременно
Дибазол	Внутрь, 2 раза в день	0,02 г	2 курса по 6 нед. с перерывом 2 нед.	Элеутерококк и дибазол назначают одновременно
Тималина бромид (витамин В <sub>1</sub> )	В/м, 1 раз в день через день	1 мл 6 % раствора	10 инъекций	Чередуют с витамином В <sub>12</sub>
Цианокобаламин (витамин В <sub>12</sub> )	В/м, 1 раз в день через день	1 мл 0,05 % раствора	10 инъекций	Чередуют с витамином В <sub>1</sub>
Иммуноглобулин противогерпетический или нормальный	В/м, 1 раз в 3—4 дня	3 мл	5—7 инъекций	Назначают в комплексе с витаминами В <sub>1</sub> и В <sub>12</sub>

плода по инфицированным родовым путям. Трансплацентарная же передача вируса во время беременности является причиной лишь очень небольшой части случаев неонатального герпеса. Поэтому, по мнению большинства исследователей, несмотря на тяжелые исходы при поражении ГИ плода и новорожденного, диагноз ГГ на ранних сроках беременности не является показанием к аборт, так как данная мера приведет к неоправданному прерыванию большого числа беременностей при отсутствии инфицирования плода.

По-видимому, прерывание беременности может быть оправдано лишь при диссеминированной генерализованной форме ГИ у матери, когда распространение инфекции приводит к таким тяжелым формам заболевания, как гепатит, осложненный тромбоцитопенией, лейкопенией и коагулопатией, и к энцефалиту. При этом смертность среди беременных женщин и новорожденных превышает 50 %.

Тактика ухода за беременной с активной ГИ и новорожденным от матери с ГГ требует соблюдения некоторых противоэпидемических мероприятий, включающих изоляцию родильниц и новорожденных при наличии признаков ГИ, недопустимость контакта здоровых и больных матерей и новорожденных, автокламирование белья и инструментов.

Следует отметить, что ультрафиолетовое облучение, которое иногда применяется в комплексе мероприятий подготовки к родам, способно приводить к активации ВПГ в организме. Целесообразность ультрафиолетового облучения во время беременности у женщин с ГИ по этой причине требует переосмысления.

Тактика ведения родов у женщин с ГИ зависит от вероятности инфицирования плода при прохождении по родовым путям, состояния плодных оболочек, сроков беременности. Родоразрешение путем кесарева сечения снижает риск передачи вируса от инфицированной матери ребенку с 7,7 до 1,2 % случаев (Шперлинг Н. В. [и др.], 2010). Родоразрешение через естественные родовые пути не требует осуществления специальных мероприятий, связанных с наличием ГИ. Роды ведутся с применением спазмолитических и обезболивающих средств, особое внимание следует обратить на профилактику гипоксии плода.

В результате длительных исследований были выработаны единые *Европейские стандарты диагностики и легения заболеваний, передаваемых половым путем*, в которых даны рекомендации по ведению беременности у женщин с ГГ (2006):

*Подготовка к беременности женщин с частыми рецидивами.*

При планировании беременности у женщин с частыми рецидивами ГГ рекомендуется профилактическое назначение нуклеозидных аналогов за 3—4 мес. до зачатия. Учитывая длительность курса, препаратом выбора является валацикловир (валтрекс) в дозировке 500 мг/сут один раз в день.

*Ведение беременных женщин с первым эпизодом ГГ.*

а) Заражение в I и II триместрах беременности.

Лечение беременной должно соответствовать ее клиническому состоянию и часто требует стандартных доз АЦ перорально либо внутривенно.

Предпринимая все меры по сохранению беременности, следует придерживаться выжидательной тактики и планировать роды через естественные родовые пути (риск рождения больного ребенка составляет 50 % и более).

Постоянный прием АЦ в последние 4 нед. беременности может предупредить развитие рецидива к моменту родов, в этом случае отпадает необходимость кесарева сечения (Scott L. L. [et al.], 1996).

б) Заражение в III триместре беременности.

Следует рассмотреть возможность проведения кесарева сечения во всех случаях, особенно если симптомы герпеса наблюдаются за 6 нед. до родов, поскольку в этом случае риск выделения вируса из половых путей во время родов очень велик.

Если нет возможности избежать родов через естественные родовые пути, может быть показано лечение матери АЦ (800 мг/сут ежедневно до момента рождения ребенка).

*Ведение беременных женщин с рецидивирующим ГГ.*

Риск рождения больного ребенка составляет 3–4 %.

Последовательное проведение культуральных исследований на позднем сроке беременности для прогнозирования выделения вируса в момент родов не показано (Prober C. G. [et al.], 1988).

Кесарево сечение для предотвращения герпеса у новорожденных не проводится у женщин, у которых к моменту родов отсутствуют поражения в области гениталий.

Если симптоматически выраженные рецидивы ГГ в III триместре короткие и к моменту родов типичных герпетических поражений нет, то кесарево сечение не требуется.

Не доказаны преимущества взятия материала для выделения вируса в момент родов с целью определения состояния бессимптомного носительства ВПГ у новорожденного.

*Легение женщин с генитальными поражениями к моменту начала родов.*

Доказано, что риск заражения плода при нормальных родах незначителен и его необходимо оценить относительно риска кесарева сечения для матери (Prober C. G. [et al.], 1987). Беременных со свежими высыпаниями следует родоразрешать путем кесарева сечения, при этом, если излитие околоплодных вод уже произошло, безводный промежуток не должен превышать 6–12 ч. В остальных случаях родоразрешение проводится через естественные родовые пути. После родов ребенка изолируют до выздоровления матери. Для исключения инфекции новорожденного наблюдают в течение 12–14 сут (Шперлинг Н. В. [и др.], 2010).

Ни один из противовирусных препаратов не лицензирован для применения во время беременности. Больше всего данных накоплено в отношении АЦ, который, следовательно, нужно предпочесть фамцикловиру и валацикловиру при клинических показаниях.

## 9.5. Лечение герпеса у лиц со сниженным иммунным статусом

В практической работе врачи часто встречаются с развитием у больных вторичных иммунодефицитных состояний (ИДС) различного генеза. Считают, что причиной иммуносупрессии могут быть перенесенные вирусные или бактериальные инфекции, солнечная инсоляция и переохлаждение, радиационное облучение и плохое питание, тяжелое соматическое заболевание и обширная операция, онкологическая и гематологическая патология и пр. ИДС характеризуются нарушениями в различных звеньях иммунитета, что способствует в этих новых условиях активации латентных вирусных и бактериальных инфекций с клинической манифестацией. Это полностью относится к представителям семейства *Herpesviridae*, аденовирусам и некоторым другим респираторным вирусам, ВИЧ, хламидиям, микоплазмам и т. д. Необходимо подчеркнуть, что клинические проявления инфекции, протекавшей ранее латентно, могут быть тяжелыми на фоне ИДС, с тенденцией к генерализации и развитию осложнений, которые подчас определяют течение и исход основного заболевания, создавая угрозу для здоровья и жизни пациента (Фрейдлин И. С., 1998).

Клинические проявления основного заболевания у больных со злокачественными новообразованиями, при гематологических заболеваниях, ВИЧ-инфекции сопровождаются транзиторной иммуносупрессией, которая нередко еще больше усугубляется вследствие осложнений, сопровождающих стандартные методы лечения данных больных — лучевую, химиотерапию, гормональное и хирургическое лечение. Иными словами, такой пациент подчас вынужден испытывать «двойную-тройную» иммуносупрессию и при этом стараться победить болезнь.

В создавшихся условиях меняется не только клиника вирусных инфекций, но и тактика врача по лечению и ведению данных больных. В частности, важное значение приобретает своевременная и рациональная противовирусная терапия, устанавливающая оптимальные дозы и схемы лечения герпеса. В условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невозможной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вирусов от клетки к клетке по межклеточным мостикам или экстрацеллюлярным путем. Иными словами, у больных с ИДС складываются условия для распространения и генерализации ГИ, которая протекает тяжело.

## **Противовирусная терапия герпесвирусных инфекций у лиц с иммунодефицитными состояниями**

### ***I. Простой герпес***

*Ацикловир* («ГлаксоСмитКляйн», Великобритания):

— лечебные дозы: по 400 мг 5 раз в сутки, курс 10–14 дней.  
Внутривенно по 500 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в сутки, 10 дней;

— профилактические дозы: 400 мг 4 раза в день внутрь, курс несколько недель или месяцев.

*Валацикловир* («ГлаксоСмитКляйн», Великобритания):

— лечебные дозы: по 500 мг 2 раза в сутки, курс 10 дней.

*Фамцикловир (Фамвир)*:

— лечебные дозы: по 500 мг или 750 мг 3 раза в день в течение 7–14 дней. Внутривенно по 5 мг/кг массы тела каждые 8 ч 7–10 дней подряд.

### ***Ацикловир-резистентная герпетическая инфекция***

*Фоскарнет* 60 мг/кг массы тела 3 раза в день внутривенно (в течение 10–14 дней).

*Ганцикловир* 5 мг/кг массы тела 3 раза в день внутривенно (в течение 10–14 дней).

*Видабин* 10 мг/кг массы тела 3 раза в день внутривенно (в течение 10–14 дней).

### ***II. Ветряная оспа — опоясывающий герпес***

*Ацикловир*:

— лечебные дозы: по 800 мг 5 раз в сутки, 7–10 дней, либо по 250–500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2–3 раза в день;

— после трансплантации костного мозга — по 500 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в день внутривенно, 7–10 дней, далее — по 800 мг 5 раз в день в последующие 6 мес.;

— при неврологических осложнениях на фоне иммунодефицита — АЦ внутривенно по 250–500 мг 3 раза в день, 7–10 дней при любых формах ГИ;

— при постгерпетической невралгии — по 800 мг 2 раза в день в течение 3–4 мес.

*Валацикловир (валтрекс)*:

— лечебные дозы: по 1000 мг 3 раза в день, 7 дней.

*Фамцикловир (фамвир)*:

— лечебные дозы для взрослых: 250–500 мг 3 раза в день, 7 дней.

*Аллокин-альфа* — по 1 мг подкожно 6 инъекций через день.



### **III. Инфекция, обусловленная ВЭБ**

При ВИЧ-инфекции и СПИДе показана ВААРТ. Эффективны следующие препараты (Степанова Е. В., 2009):

*Ацикловир:*

— 5–15 мг/кг массы тела 2 раза в день внутривенно в течение 2–3 нед. или 1–2 г/сут внутрь в таблетках.

*Ганцикловир:*

— 5 мг/кг массы тела 2 раза в день, внутривенно в течение 2–3 нед.

*Фамцикловир:*

— от 500–600 мг/сут до 1500 мг/сут в течение 7–10 дней.

*Валакловир:*

— от 1000 мг/сут до 1500 мг/сут в течение 7–10 дней.

*Фоскарнет:*

— 40–60 мг/кг массы тела 3 раза в день внутривенно 7–14 дней.

Изучается возможность применения адефовира, бривудина, цидофовира, лобукавира. При опухолях одновременно используют цитостатики — циклофосфан, эмбихин, винкристин и др. Возможно назначение интерферонов. От кортикостероидной терапии следует воздержаться.

Для лечения ВЭБ-инфекции у серонегативных по ВИЧ-инфекции пациентов с хорошим терапевтическим эффектом применяются препараты, обладающие противовирусной и иммуномодулирующей активностью (Ершов Ф. И. [и др.], 2008; Исаков В. А. [и др.], 2007; Краснов В. В., 2003; Романцов М. Г. [и др.], 2010; Серебряков М. Ю. [и др.], 2007; Симованьян Э. Н. [и др.], 2007).

*Изопринозин:*

— взрослым — по 1000 мг 2–3 раза в день перорально в течение 2–3 нед., далее по 500 мг 2 раза в день 10–12 дней. Более выраженный эффект отмечался при назначении изопринозина в сочетании с ИФН, системной энзимотерапией;

— детям старше 1 года — комплексная терапия: изопринозин в дозе 50–100 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь. Проводили 3 курса лечения по 10 дней с интервалом 10 дней. Виферон (ректальные свечи) — в возрастной дозировке.

Отмечался клинко-иммунологический эффект: положительный сдвиг показателей клеточного звена иммунной системы — восстановление количества CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток, увеличение CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, HLA DR<sup>+</sup> лимфоцитов, увеличение содержания CD20<sup>+</sup> лимфоцитов, IgA, переключение синтеза иммуноглобулинов с класса IgM на IgG, снижение ЦИК.

#### *Аллокин-альфа:*

— по 1 мг подкожно 6 инъекций через день.

Мишенью аллокина-альфа в организме служат две основные системы антивирусной защиты, играющие основную роль в сдерживании вирусной агрессии — система ИФН и цитотоксические лимфоциты. Аллокин-альфа обладает противоопухолевым действием, обеспечивает эффективное распознавание опухолевых антигенов и отторжение опухолевого трансплантата. Это свойство препарата важно, ибо в стадии СПИДа нередко развиваются опухоли различной локализации. Следовательно, аллокин-альфа может быть использован при лечении ранних стадий ВИЧ-инфекции как альтернативный метод терапии, который позволит улучшить иммунологические показатели, снизить риск активации (реактивации) с репродукцией ЦМВ и ВЭБ, стабилизировать клинику ВИЧ-инфекции и оказать профилактическое действие в отношении развития оппортунистических инфекций и опухолей.

#### *Циклоферон:*

— взрослым — по 2 мл 12,2 % раствора препарата внутримышечно в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 и 17-й дни лечения. Возможно сочетание с препаратами ИФН либо изопринозином;

— детям 2,5–4 лет — комплексная терапия: ЦФ по 10 мг/кг массы тела на введение 1 раз в день внутримышечно в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-й дни лечения;

— детям 4–7 лет — по 1 таблетке (0,150 г) ЦФ на прием;

— детям от 7 до 14 лет — по 2 таблетки и старше 14 лет — 3 таблетки на прием по той же схеме.

#### *Панавир:*

— взрослым — 5 внутривенных инъекций 0,004 % раствора панавира по 5,0 мл по схеме: 3 — интервал 48 ч, 2 — интервал 72 ч.

### **IV. Цитомегаловирусная инфекция**

#### *Ганцикловир:*

— лечебная дозировка: 5 мг/кг массы тела внутривенно, 2–3 нед.;

— профилактика рецидива: 5 мг/кг массы тела в неделю, в течение 4–5 мес.

*Валганцикловир (вальцит).* Отмечается биодоступность валганцикловира в 10 раз выше по сравнению с ганцикловиром для перорального приема:

— лечение клинически выраженной ЦМВ-инфекции: 900 мг 2 раза в сутки *per os* во время еды. Длительность терапии 14–21 день и более;

— упреждающая (превентивная) терапия ЦМВИ у больных ВИЧ-инфекцией: валганцикловир 900 мг (2 таб.) 1 раз в сутки *per os* во время еды;

— профилактика рецидивов манифестной ЦМВИ у больных с иммуносупрессией (поддерживающая терапия):

— ганцикловир (цимевен): 5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в/в (5 мг/кг/сут);

— ганцикловир 3 г/сут *per os*;

— валганцикловир (вальцит) 900 мг 1 раз в сутки *per os*.

Длительность поддерживающего курса составляет не менее 1 мес. и определяется результатами исследования крови в ПЦР на наличие ДНК ЦМВ.

*Фоскарнет* является ингибитором ВПГ, ЦМВ, ВГЧ-6:

— лечебные дозы: 60 мг/кг массы тела 3 раза в день внутривенно (в течение 2 ч), курс 10–14 дней.

*Панавир*:

— взрослым 5 внутривенных инъекций 0,004 % раствора панавира по 5,0 мл по схеме: 3 — интервал 48 ч, 2 — интервал 72 ч.

ГГ у женщин сопровождается поражением влагалища, цервикального канала, шейки и полости матки, яичников, уретры и мочевого пузыря. У мужчин поражается уретра, мочевой пузырь, простата, семенники. При орогенитальных контактах инфицируются миндалины, слизистые полости рта, при аногенитальных — область ануса, прямая кишка. На фоне ИДС характерно развитие тяжелых язвенно-некротических поражений половых органов, в том числе при СПИДе. Часто встречается региональный лимфаденит, иногда — лимфастаз и как результат — слоновость половых органов.

Следует отметить, что внезапное увеличение частоты рецидивов у пациентов, распространение и миграция очагов поражения иногда возникают раньше, чем клинические симптомы развивающейся злокачественной опухоли любой локализации. Таких пациентов следует тщательно обследовать, особенно при отсутствии других причин для развития иммунодефицита. Женщины, страдающие РГГ, должны обследоваться у гинеколога с использованием кольпоскопии для ранней диагностики рака шейки матки.

Клинический исход первичной ГИ в значительной мере определяется иммунным статусом организма. В то же время следует отметить, что характер патогенетических изменений в организме больных ГГ в значительной мере обусловлен возможностью интеграции генома вируса в геном клетки-хозяина, в частности в паравертебральных сенсорных ганглиях, а также тропностью ВПГ и других ГВ к форменным элементам крови и иммуноцитам. Это во многом способствует пожизненной персистенции структур ВПГ в организме больного и обуславливает изменение клеточного и гуморального иммунитета. Более того, сегодня ГИ рассматривается как инфекционная

(приобретенная) болезнь иммунной системы (Баринский И. Ф. [и др.], 1986), при которой длительная персистенция вируса в ряде случаев сопровождается продуктивной инфекцией ВПГ во всех видах клеток иммунной системы, что проявляется их функциональной недостаточностью и способствует формированию иммунодефицита. Нами, а также другими исследователями показано, что основная роль в формировании противогерпетического иммунитета принадлежит клеточным механизмам, состояние которых во многом определяет как исход первичного инфицирования, так и частоту и напряженность рецидивов заболевания. Длительность иммунодефицита при вирусных инфекциях будет во многом определяться как свойствами самого вируса, так и типом ответных реакций больного. Имеются определенные особенности противовирусной терапии герпеса у больных со сниженным иммунитетом.

Определенные трудности могут возникнуть у врачей при лечении герпеса у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, так как тактика ведения таких больных и использование в комплексной терапии препаратов с различным механизмом действия имеют свои особенности.

На базе городского центра по борьбе со СПИДом (Санкт-Петербург) мы имели возможность курировать взрослых и детей, больных СПИДом. Кожно-слизистая форма рецидивирующего простого герпеса отмечалась у 13 из 24 ВИЧ-инфицированных взрослых и у 16 из 47 больных детей. Для лечения пациентов со смешанной инфекцией (герпес в сочетании с ВИЧ-инфекцией) использовали ретровир (азидотимидин, производства фирмы «ГлаксосмитКляйн», Великобритания) в дозах, вдвое ниже рекомендуемых. Ретровир назначали постоянно или прерывистыми курсами в сочетании с ацикловиром под тщательным клинико-лабораторным контролем.

Так, взрослым пациентам ретровир назначали в сочетании с АЦ (в дозе 1—2 г/сут) прерывисто-курсовым методом в течение 2 мес. Детям 3,5—5 лет ретровир назначали в сиропе по 10—13 мл 2—3 раза в день в сочетании с АЦ по 200 мг 5 раз в день в течение 14 дней и далее — по 200 мг 2 раза в день в течение 2 мес. В случае непереносимости сироп заменяли на ретровир в капсулах по 100 мг 3 раза в день постоянно. На фоне лечения смешанной инфекции у взрослых и детей отмечался существенный клинический эффект, улучшались иммунологические показатели. Так, в группе детей, принимавших ретровир постоянно (9—12 мес.) в сочетании с АЦ, после лечения количество CD4-лимфоцитов увеличилось до 964 клеток в 1 мкл крови, CD4/CD8 — до 1,02, уровень иммуноглобулинов классов А, М, G — 1,19; 1,39 и 12,1 г/л соответственно. Содержание гемоглобина — 121,8 г/л. У детей, получавших проти-

вовирусные препараты прерывисто, число CD4-клеток составило 779 в 1 мкл крови, CD4/CD8 — 0,94, уровень иммуноглобулинов А, М, G — 1,36; 1,69 и 17,38 г/л соответственно, содержание гемоглобина — 103,4 г/л. По окончании приема ретровира у больных возникали рецидивы герпетической инфекции. В связи с этим мы считаем целесообразным назначение поддерживающих доз противовирусных препаратов в период клинической ремиссии герпеса у ВИЧ-инфицированных, использование противорецидивных курсов лечения, что предупреждает обострение простого герпеса и прогрессирование ВИЧ-инфекции.

Хороший терапевтический эффект был получен при использовании для лечения взрослых, больных СПИДом, комбинации препаратов, обладающих антиретровирусной активностью (азидотимидин по 600 мг/сут в сочетании с ламивудином 300 мг/сут) и ингибитора протеазы (индинавир по 800 мг три раза в сутки). Разработаны современные комплексные схемы ВААРТ больных СПИДом и ВИЧ-инфицированных взрослых и детей (Фомин Ю. А., 2011).

Полезным оказался опыт лечения рецидивирующей ГИ у 20 ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин в возрасте 21–47 лет (Папуашвили М. Н. [и др.], 2004). Все пациенты были инфицированы вирусами ВИЧ-1 и ВПГ-1 или ВПГ-2, дополнительно у 8 человек выявили ВВЗ, у 2 — ЦМВ. Сравнивали эффективность лечения рецидивов ГВИ традиционными препаратами (ацикловиром или фамвиром) и комплексной терапией, которая включала: лейкинферон внутривенно по схеме 14 дней, 12,5 % раствор циклоферона внутримышечно 5 дней, витамины, Т-активин 0,01 % раствор подкожно, 3 инъекции через день. Эффективность терапии оценивали по длительности ремиссии, скорости исчезновения симптомов, динамике иммунологических показателей. Оказалось, что комплексная терапия снижает частоту рецидивов, лейкинферон потенцирует антигерпетическую активность ЦФ, позволяет достигнуть у этой категории больных более длительной ремиссии ГВИ. Отмечено позитивное влияние комплексной терапии на фагоцитарную активность нейтрофилов и гемопоэз, увеличение количества CD4-лимфоцитов по сравнению с традиционной противовирусной монотерапией. Более эффективна комплексная терапия на клинических стадиях ВИЧ-инфекции В1 и В2 (Папуашвили М. Н. [и др.], 2004).

## **Рекомендации CDC (USA) по лечению простого герпеса у больных ВИЧ-инфекцией взрослых и подростков**

### *Предпочтительная терапия.*

1. Орально-лабиальный, первичный, рецидивирующий ГГ:
  - валацикловир 1,0 г внутрь 2 раза в сутки, фамцикловир по 500 мг 2 раза в сутки или АЦ 400 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения 5–14 дней.
2. Тяжелая кожно-слизистая форма ВПГ-инфекции:
  - АЦ 5 мг/кг внутривенно 3 раза в день, при регрессировании поражений прием АЦ 400 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения — до окончания заживления.
3. Ацикловир-резистентные кожно-слизистые формы ВПГ-инфекции:
  - фоскарнет 90–120 мг/кг/сут внутривенно, разделить на 2–3 введения.
4. ВПГ-энцефалит:
  - АЦ 10 мг/кг внутривенно каждые 8 ч в течение 21 дня.
5. Супрессивная терапия рекомендуется больным с часто рецидивирующим и/или тяжело протекающим ГГ. Валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки, фамцикловир по 500 мг 2 раза в сутки или АЦ 400 мг 2 раза в сутки.

### *Альтернативная терапия.*

Ацикловир-резистентные кожно-слизистые формы ВПГ-инфекции:

- трифлуридин;
- цидофовир;
- имиквимод.

Продолжительность лечения 21–28 дней и дольше.

Подробно вопросы лечения и профилактики простого герпеса, ветряной оспы и опоясывающего герпеса у лиц с иммунодефицитными состояниями, ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, в том числе беременных, изложены также в статьях и руководствах, которые приведены в списке литературы данной главы (Исаков В. А. [и др.], 2006; Исаков В. А., Корягин В. Н., Беккер Г. П., Серебряков М. Ю., 2008; Марченко Л. А., Лушкова И. П., 2005; Рахманова А. Г. [и др.], 1995; Степанова Е. В., 2009; CDC; Workowski K. A. [et al.], 2006).

Таким образом, при лечении ГВ-инфекций у больных с ИДС необходимо сразу использовать более высокие дозы и более продолжительные курсы (в том числе и повторные) специфической со-

временной противовирусной терапии, нередко сочетая системное и местное их применение.

Наилучшие результаты дает комплексное лечение таких больных с одномоментным назначением препаратов с разнонаправленным механизмом действия (противогерпетических средств, антиоксидантов, препаратов с антипротеазной активностью, интерферонов и их индукторов), санация очагов инфекции.

## **9.6. Терапия опоясывающего герпеса и синдрома постгерпетической невралгии**

Одно из научно-практических направлений нашей работы — изучение патогенеза и совершенствование терапии поражений нервной системы при вирусных инфекциях (Исаков В. А. [и др.], 1986—2011). Среди герпесвирусных инфекций ОГ как отдельная нозологическая форма инфекции представляет серьезную медико-социальную проблему для здравоохранения. Во-первых, ОГ может поражать различные структуры периферической и центральной нервной системы, другие органы и системы с тяжелым клиническим течением, инвалидизацией больных. У пациентов с ВИН различного генеза ОГ нередко протекает крайне тяжело с развитием генерализованных и диссеминированных форм инфекции с поражением жизненно важных органов (в том числе у молодых людей), нередко с летальным исходом. Во-вторых, клиническое течение ОГ может осложняться развитием синдрома ПГН, который отличается упорством и длительным течением, особенно у людей пожилого и старческого возраста, а патогенез ПГН недостаточно изучен (см. главу 5). Больные с тяжелыми генерализованными формами ОГ госпитализируются в инфекционный стационар, так как они являются источниками инфекции для неиммунных людей. В связи с этим считаем целесообразным напомнить врачам-клиницистам патофизиологические аспекты формирования боли, а также основные принципы лечения ОГ и синдрома ПГН.

Больные с ОГ встречаются повсеместно. Так, в США ОГ регистрируют 2—3 случая на 1000 населения в год (примерно 750 000—1 000 000 случаев ежегодно). В возрасте 60—80 лет ОГ встречается у 5—10 на 1000 человек. Главным фактором риска ПГН является преклонный возраст пациента: после 50 лет ПГН развивается в 50 % случаев, после 70 лет — в 75 % (Сергиенко Д. А. [и др.], 2008; Jung B. F. [et al.], 2004). Дополнительными достоверными факторами риска ПГН считают сильную боль в острой фазе, более тяже-



лые высыпания и большую интенсивность болей в продромальном периоде, предшествующем высыпаниям (Dworkin R. H., 2008).

Для типичных клинических проявлений ОГ характерна определенная последовательность кожных высыпаний. При ОГ сыпь имеет сегментарный, односторонний характер, захватывает обычно 2—3 дерматома и не переходит на другую сторону тела. В случае ветряной оспы распространение сыпи начинается с волосистой части головы и лица, затем идет вниз на туловище и конечности. При обследовании более 1000 больных с ОГ герпетические высыпания в зонах, иннервируемых тройничным нервом, определены у 45 % пациентов, в области грудных сегментов — у 28 %, шейных сегментов — у 11 %, пояснично-крестцовых — у 7 %, шейно-грудных — у 5 % больных. В 8—10 % случаев отмечали распространение высыпных элементов за границы пораженных дерматомов — генерализацию процесса, которая не всегда сопровождалась усилением тяжести заболевания (Ющук Н. Д. [и др.], 2005).

Выделяют ранние и поздние ПГН, длительностью соответственно до 6 мес. и после 6 мес. ПГН встречаются в 16—20 % (до 75 %, в зависимости от возраста пациентов) случаев всех поражений нервной системы при ОГ, чаще у женщин, лиц пожилого и старческого возраста, у которых ПГН протекает наиболее длительно и тяжело. Считают, что клинический симптомокомплекс, развивающийся при ПГН, болевым синдромом, по существу, не является. Под словом «боль» пациенты подразумевают зуд и жжение, которые имеют волнообразный характер с усилением в ночное время. Продолжительность ПГН от 6—8 нед. до нескольких лет. Важным прогностическим признаком невралгии является характер нарушений чувствительности. Если у пациентов возникает гипестезия, продолжительность ПГН не превышает 6 мес., при возникновении гиперпатии болевой синдром длится несколько лет (Ющук Н. Д. [и др.], 2005). Валидизированным для научных целей определением ПГН следует считать персистирующую боль на протяжении как минимум 120 дней после появления высыпаний (Dworkin R. H., 2008). Считают, что у 10—25 % больных, у которых отмечались боли через 1 мес. после возникновения ОГ, боль сохраняется и через 1 год.

*Патоморфологические изменения* при ПГН характеризуются наличием дегенерации тел и аксонов первичных нейронов, атрофией задних рогов спинного мозга, рубцеванием ганглиев задних корешков и потерей эпидермальной иннервации. Причем все эти изменения выражены в большей степени на пораженной половине.

*Особенности нейропатической боли.* В современной неврологии различают ноцицептивную и нейропатическую боль. Считается, что *ноцицептивная* боль обусловлена воздействием на организм по-

вреждающего фактора, имеющего достаточную интенсивность для того, чтобы вызвать генерацию потенциала действия в периферических болевых рецепторах. При этом вышележащие отделы нервной системы остаются интактными. При устранении раздражителя, применении анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) ноцицептивная боль уменьшается или полностью купируется.

*Нейропатическая боль (НБ)* появляется при органическом поражении периферической и центральной нервной системы, а в ряде случаев — на фоне имеющейся ноцицептивной боли, при этом болевые ощущения сохраняются или появляются (усиливаются) после наступления заживления. Принципиально важно, что в данной ситуации они не имеют защитной функции и сами по себе становятся источником страдания (Камчатнов П. Р., 2007). Отличительной клинической особенностью НБ является ее высокая интенсивность, неприятный оттенок. Боль описывается пациентом, как жгучая, стреляющая, мучительная. Часто пациент не может точно указать границы распространения НБ, она может иррадиировать, усиливаться в покое (ночью) или в активном состоянии. Возможна *гипералгезия*, т. е. появление интенсивного болевого ощущения при нанесении легкого ноцицептивного раздражения. Применение НПВП незначительно уменьшает НБ, либо эффект отсутствует.

НБ может быть спонтанной или индуцированной, возможно сочетание указанных форм. Характерной особенностью НБ считают наличие феномена *аллодинии* — спонтанного возникновения боли вне связи с появлением раздражителя, или в ответ на стимул, в нормальных условиях не вызывающий болевых ощущений (прикосновение одежды, легкое дуновение ветра). Выделяют аллодинию механическую статическую (болевые ощущения возникают при прикосновении) и механическую динамическую (боль появляется при возникновении движущихся раздражителей — кусочка ваты, кончиков пальцев, волоска).

Характерным является возникновение *гиперпатии* — внезапного резкого появления болевого ощущения в ответ на нанесение повторных ноцицептивных стимулов высокой интенсивности, при этом боль может сохраняться длительно после прекращения нанесения раздражения.

Таким образом, для НБ характерен симптомокомплекс специфических чувствительных расстройств (Камчатнов П. Р., 2007).

*Спонтанные боли:*

— словесные дескрипторы боли: «удар током», жжение, ощущение иголок, заноз под кожей, прострелы;

— ощущение онемения, ползания мурашек, зуда, холода в конечностях.

Локальные расстройства чувствительности (тактильной, болевой, температурной).

*Вызванные боли:*

— аллодиния (боль в ответ на неболевой стимул);

— гипералгезия (повышенная чувствительность к болевому стимулу);

— гиперестезия (повышенная реакция в ответ на тактильный стимул);

— гипестезия (выпадение тактильной чувствительности);

— гипалгезия (снижение болевой чувствительности).

Нейропатический болевой синдром — полиэтиологический синдром, сопровождающий разнообразные поражения нервной системы и заболевания внутренних органов. В патологический процесс вовлекаются периферические нервные стволы, корешки и сплетения спинного (задний рог, задние столбы) и головного (ствол, таламус, большие полушария) мозга. Частыми причинами НБ являются моно- и полинейропатии (диабетическая, алкогольная, травматическая), инфекционные заболевания (ПГН, поражение периферической нервной системы при СПИДе). НБ могут быть при рассеянном склерозе, сирингомиелии, первичных или метастатических опухолях, нейросифилисе, дефиците витамина В<sub>12</sub>, ишемическом или геморрагическом инсульте и пр.

*Патогенез НБ.* В основе возникновения НБ лежит нарушение взаимодействия ноцицептивных и антиноцицептивных систем. В процесс вовлекаются периферические и центральные отделы нервной системы. Отмечается избыточная активация структур, отвечающих за восприятие и проведение болевых сигналов, а активность собственных противоболевых систем организма оказывается недостаточной. Указанный дисбаланс может быть причиной периодов улучшения состояния больного и обострения болевого синдрома.

Основные *периферические* компоненты формирования НБ: снижение порога возбудимости ноцицепторов или активация «спящих» (неактивных) ноцицепторов, появление зон демиелинизации и последующей ремиелинизации нервных стволов, возникновение эктопических разрядов из поврежденных нейронов. Коллатеральный спрутинг — возникновение атипично направленных отростков нейрона, формирующих активные связи (синапсы) с другими нейронами, формирование новых синапсов.

*Центральные механизмы НБ:* нарушение процессов пре- и постсинаптического торможения на уровне мозгового ствола, ограничение нисходящих тормозных влияний, возникновение агрегатов ги-

перактивных нейронов заднего рога, способных продуцировать спонтанные электрические разряды. Недостаточность нисходящих тормозных по отношению к проведению болевой импульсации систем — серотонин- и норадренергических структур мозгового ствола. Именно с их деятельностью в значительной степени связаны фармакологические (обезболивающие, нормализующие настроение) эффекты антидепрессантов и стимуляторов адренергических рецепторов (Камчатнов П. Р., 2007).

*Причины несвоевременного начала лечения ОГ:*

- отсутствие четких начальных симптомов в связи с пестрой картиной продromы;
- длительный промежуток между появлением сыпи и визитом к врачу, в том числе из-за боязни пациентов своей болезни;
- длительный промежуток между консультацией и получением препарата;
- недооценка врачом связанных с заболеванием страданий пациентов;
- укоренившееся мнение о том, что лечение герпеса является слишком дорогим или токсичным.

*Лечение ОГ и ПГН* остается сложной задачей, в терапии используются препараты различных фармакологических групп (см. табл. 70). Хронический воспалительный процесс приводит к развитию ВИН, т. е. дисбалансу различных звеньев иммунитета: угнетение клеточных и Т-клеточных реакций, снижение резервных возможностей синтеза эндогенных ИФН, гипоиmuноглобулинемия, сенсибилизация лейкоцитов крови к вирусным и бактериальным антигенам (Исаков В. А. [и др.], 2004; Ющук Н. Д. [и др.], 2005).

### **Рекомендации Международного герпетического форума по терапии опоясывающего герпеса (2005)\***

Рекомендовано:

- ускорить разрешение болевого синдрома в остром периоде;
- ускорить заживление кожных поражений;
- уменьшить продолжительность болевого синдрома;
- ВВЗ-офтальмогерпес: предотвратить развитие осложненных форм;
- у пациентов с иммунодефицитом предотвратить диссеминацию;
- предотвращение осложнений со стороны ЦНС (ВВЗ-энцефалит) у иммунокомпетентных больных;
- терапия висцеральных осложнений.

---

\* J. Gnann. Combating VZV Disease // Annual meeting of the IHMF, 2005. — Lissabon.

Важно, что пероральные этиотропные препараты (аналоги нуклеозидов) больным ОГ следует назначать в течение 72 ч от момента появления сыпи с целью снизить продолжительность болевого синдрома и на 30–40 % предотвратить развитие синдрома ПГН. Ингибируя репликацию вируса, противовирусные препараты уменьшают нейрональное поражение, которое способствует развитию ПГН. Однако пожилой возраст пациента и выраженная боль служат дополнительными аргументами в пользу назначения противовирусной терапии в поздние сроки (после 72 ч). Необходимо отметить, что у иммуносохранных пациентов рекомендуются менее продолжительные курсы противовирусной терапии ОГ (табл. 78), в то время как на фоне ВИН используются более высокие дозы препаратов и продолжительные сроки их назначения. Высокие дозы препаратов назначают на весь период активной инфекции до прекращения высыпания и появления корочек с целью предупреждения ПГН, т. е. не менее чем на 17–21 день (Ершов Ф. И. [и др.], 2007; Исаков В. А. [и др.], 2006; Юшук Н. Д. [и др.], 2005).

Доказана способность фамвира проникать в шванновские клетки и достоверно уменьшать длительность болей при ОГ и ПГН (Bebault G. M. [et al.], 1995; Sacks S. L. [et al.], 1994). В отношении времени разрешения зостер-ассоциированной боли и ПГН валацикловир и фамцикловир сопоставимы (Tyring S. K. [et al.], 2000). Резистентность штаммов ВВЗ (из-за отсутствия или нарушений экспрессии тимидинкиназы) характерна для больных с ослабленным иммунитетом, но не для иммунокомпетентных больных.

Продолжающееся образование новых везикул, кожные, двигательные, неврологические или глазные осложнения после 7-дневного курса противовирусной терапии требуют тщательного наблюдения за больным и увеличения продолжительности применения противовирусных препаратов до 17 дней. Местная противовирусная терапия при ОГ неэффективна, поэтому ее проведение нецелесообразно (Dworkin R. H., 2008). Мы рекомендуем не выжидать, а сразу назначать высокие дозы противогерпетических препаратов (АЦ, валтрекс, фамвир) на 3 нед. в сочетании с ИФН (перорально, инъекции или в ректальных свечах) или индукторами ИФН, системной энзимотерапией (СЭТ — вобэнзим, вобэ-мугос Е), обезболивающими, нейротропными препаратами (цитофлавин и др.), в том числе с местным использованием противовирусных и дезинфицирующих средств (Исаков В. А. [и др.], 2006; 2010; Мартынова О. В. [и др.], 2006). Для купирования невропатического болевого синдрома у пациентов с ОГ Европейская федерация неврологических обществ (2004) рекомендует использовать антиконвульсанты и антидепрессанты (Attal N. [et al.], 2006). Подробная информация о противовирусных препаратах для лечения ОГ (табл. 78, 79) дана также в главе 11.

**Лечение опоясывающего герпеса\***

Группа пациентов	Противовирусная терапия	Лечение болевого синдрома	Комментарии
Нормальный иммунитет, боль средней/высокой интенсивности ** или вовлечение глаза	В течение 7 дней 3 раза в день внутрь: валациклоvir 1000 мг или фамциклоvir 500 мг	Рассмотреть возможность назначения глюкокортикоидов и трициклических антидепрессантов	Наилучший эффект достигается при начале противовирусной терапии не позднее 72 ч после появления сыпи. По показаниям консультация окулиста
Иммунодефицит, диссеминированные (кожные/висцеральные) проявления	В течение 7–10 дней каждые 8 ч в/в: ациклоvir 10 мг/кг	—	—

\* XII IHMF Meeting, Lissabon, 2005; HERPES. The Journal of IHMF. Global Strategies to Prevent Herpes Zoster and its Associated Complications. Volume 14, Supplement 2, September 2007.

\*\* Этиотропная противовирусная терапия должна назначаться пациентам со слабым болевым синдромом при условии начала лечения в течение 72 ч после появления сыпи.

**Противовирусная терапия ОГ у иммунокомпетентных больных**  
(Dworkin R. H., 2008)

Препарат	Дозировка	Лечение, дни	Наиболее частые побочные эффекты	Меры предосторожности и противопоказания
Ациклоvir	800 мг 5 раз в сутки	7–10	Тошнота, головная боль	Требуется изменение дозы при почечной недостаточности
Бривудин*	125 мг 1 раз в день	7	Тошнота, головная боль	Противопоказан пациентам, получавшим 5-фторурацил или другие 5-фторпиримидины, так как взаимодействие между этими препаратами может вызвать тяжелое или летальное подавление активности костного мозга
Фамциклоvir	500 мг 3 раза в день (в США, в ряде других стран 250 мг 3 раза в день)	7	Тошнота, головная боль	Требуется изменение дозы при почечной недостаточности
Валациклоvir	1000 мг 3 раза в день	7	Тошнота, головная боль	Требуется изменение дозы при почечной недостаточности

\* Не применяется в США.

Терапия ОГ направлена на уменьшение интоксикации, болей и предупреждение генерализации инфекции. Препарат нормального человеческого иммуноглобулина содержит антитела против ВВЗ. Назначают 5–10 мл иммуноглобулина внутримышечно однократно в первые дни болезни. Для снижения интоксикации рекомендуют обильное питье, внутривенное введение 5 % раствора глюкозы.

*Патогенетическая терапия.*

1. ИФН и индукторы ИФН.

Виферон-3 (1 млн МЕ, ректальные свечи), по 1 свече 1–2 раза в сутки 5 дней.

Циклоферон (таблетки по 150 мг) — по 2 таблетки циклоферона orally на прием один раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-й дни лечения. Либо внутримышечно 12,5 % раствор по 2 мл по той же схеме.

Панавир (ампулы 5 мл) — 5 внутривенных инъекций 0,004 % раствора панавира с интервалом 48 ч. Гель защитный панавир наружно 3–4 раза в сутки.

Имунофан — 0,005 % раствор 1 мл, 1 раз в сутки, 10–15 инъекций внутримышечно с интервалом 48 ч.

Вобэ-мугос Е (препарат системной энзимотерапии) — 3 таблетки 3 раза в день за 30 минут до еды, запивая 150 мл воды; до исчезновения основных клинических проявлений (см. главу 10).

2. Для купирования болевого синдрома, отека, чувства жжения используют НПВП: индометацин внутрь по 75–150 мг/сут в 2–3 приема, вольтарен (диклофенак) в начальной суточной дозе 100–150 мг в 2–3 приема, 5–10 дней.

Кетопрофен (кетонал) — 100 мг 1 раз в сутки, внутримышечно 3–5 дней; либо 300 мг 2–3 раза в сутки перорально, 5–10 дней.

Мелоксикам (мовалис) — 7,5–15 мг 1 раз в сутки перорально, 5–10 дней.

3. Назначают антигистаминные препараты: диазолин по 100 мг 2 раза в сутки, кетотифен по 1 мг 2 раза в день и др.

4. При хорошей переносимости витамины: В<sub>1</sub> внутримышечно по 0,02–0,05 г чередовать с витамином В<sub>6</sub> внутримышечно в суточной дозе 50–150 мг. Витамин В<sub>12</sub> по 500 мкг парентерально ежедневно, 2–3 нед.

5. Элементы сыпи смазывают анилиновыми красителями (5–10 % раствором калия перманганата или 1 % спиртовым раствором бриллиантового зеленого). Хороший эффект от наружного применения крема девирс (содержит 7,5 % рибавирина, 15 г в тубах), способствует уменьшению интенсивности болевого синдрома. Не следует срывать корочки, которые образуются на поверхности вскрывшихся пузырьков. Массивные корочки целесообразно смазывать



3 % оксолиновой, 2–3 % борно-висмута-нафталановой или 5 % дерматоловой мазью (2–3 раза в день), после чего корки легко отторгаются.

Для заживления глубоких и мокнущих эрозий используется солкосерил гель. В случае развития вторичной бактериальной инфекции внутримышечно назначают антибиотики, активные в отношении стафилококков.

6. Антikonвульсанты и антидепрессанты — см. ниже.

7. Методы физиотерапии (Юшук Н. Д. [и др.], 2005):

— ультрафиолетовое облучение (УФО) в эритемных дозах полями по ходу высыпаний (3–4 облучения), далее следует перейти к использованию других методов;

— синусоидально-модулированные токи (СМТ) и лазероманнитерапию (ЛМТ) на пораженные зоны;

— облучение крови гелий-неоновым лазером с помощью аппарата УВЛ-01 типа «Ягода» (длина волны — 0,69 мкм, мощность — 20 мВт/см), световод накладывают на область кубитальных вен с экспозицией 20–25 мин; курс — 15–20 процедур.

Как известно, ПГН отличается упорством и длительным течением, особенно у людей пожилого и старческого возраста. Управление США по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA) утвердило три лекарственных формы для лечения ПГН: габапентин, пластырь с 5 % лидокаином и прегабалин.

*Тактика ведения больного с ПГН:* противовирусная терапия, антikonвульсанты, антидепрессанты, нейролептики, анальгетики, физиотерапевтические методы (Сергиенко Д. А. [и др.], 2008; Юшук Н. Д. [и др.], 2005).

ОГ нередко осложняется ПГН, развивается ганглионеврит (но не неврит или ганглионит!), причем в патологический процесс при ОГ вовлекаются несколько ганглиев (полиганглионеврит). При простом герпесе синдромы поражения периферической нервной системы, обусловленные ВПГ, бывают реже, но они могут давать тяжелую клиническую картину. Так, патология черепных нервов вызывалась ВПГ в 29 %, ганглионевриты другой локализации — в 20 % случаев (Михайленко А. А., 1999).

*Противовирусная терапия* — см. табл. 76–79 и главу 11.

*Патогенетическая терапия:*

1. Антидепрессанты:

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) имеют двойной механизм действия — активируя серотонин и норадреналинергическую систему, они уменьшают выраженность психопатологических расстройств и оказывают анальгетический эффект.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) — амитриптилин: 10 мг утром и днем, 25 мг на ночь, курс 2–3 мес., перорально, с постепенной отменой препарата. Миансерин (леривон) — 7,5 мг утром и днем, 15 мг на ночь, курс 2–3 мес., перорально, с постепенной отменой препарата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — пароксетин (паксил, рексетин): 20 мг утром, курс 2–3 мес.

СИОЗСН — милнаципрам (иксел): 25 мг 2 раза в день; дулоксетин (симбалта) 60 мг 1 раз в день, курс 2–3 мес. Венлафаксин (велафакс) в дозировке 300 мг/сут, курс 2–3 мес.

## 2. Антikonвульсанты:

Габапентин (нейронтин, тебантин) — таблетка 300 мг, 1–4 раза в сутки (по схеме титрования дозы). Коррекция дозы (до 1800 мг, см. инструкцию), 1–2 мес. Нейронтин (Gabapentin) по химической структуре близок к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК). Терапевтический эффект обусловлен ГАМК-ергическим действием, снижением нейрональной возбудимости; наряду с антиэпилептическими, обладает антиноцицептивными свойствами, снижая передачу ноцицептивных импульсов в задних рогах спинного мозга. Побочные эффекты — сонливость, головокружение, слабость, головная боль, атаксия, тремор, тошнота.

Прегабалин (лирика) — таблетки по 75 мг, начальная доза 75 мг 2 раза в день, через 3 дня доза увеличивается до 150 мг 2 раза в день, при необходимости еще через 7 дней — до максимальной дозы 600 мг/сут.

Карбамазепин (финлепсин-ретард) — 200–400 мг/сут (до 1000 мг/сут по возрастающей) перорально 2 раза в сутки, 1–2 мес.

Декапин-хроно — 500–1000 мг перорально 2 раза в сутки, 1–2 мес.

Ламотриджин (ламиктал, ламолеп) — 25–100 мг перорально 1–4 раза в сутки, 1–2 мес.

## 3. Нейролептики:

Левомепромазин (тизерцин) — 1–2 мг перорально 1–2 раза в сутки, 1–2 мес.

Тиоридазин (сонапакс) — 25 мг, 1–3 раза перорально в сутки 1–2 мес., с постепенной отменой препарата.

## 4. Анальгетики:

По показаниям целесообразно использовать парацетамол, НПВП ибупрофен, индометацин, пироксикам, диклофенак и т. п., кетопрофены (кетонал 50 мг/мл внутримышечно), кеторолака трометамин (кеторол) внутримышечно и внутрь коротким курсом до 5 дней (суточная доза не должна превышать 120 мг).

Трамадола гидрохлорид и парацетамол (залдиар).

Целебрекс (целекоксиб) обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов в основном за счет ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Принимать по 100–200 мг перорально 2 раза в сутки максимально коротким курсом.

Версатис (Германия) — трансдермальная терапевтическая система (ТТС), уникальный препарат для местного лечения боли. Версатис — это пластырь с гидрогелем, содержащим активное действующее вещество — местный анестетик лидокаин. Обладает мембраностабилизирующей активностью, вызывает блокаду натриевых каналов возбудимых мембран нейронов. Не оказывает раздражающего действия. Пластырь наносят на кожу на 12 ч, чтобы покрыть болевую поверхность. Затем ТТС снимают и делают 12-часовой перерыв. Одновременно можно наклеивать на кожу до 3 ТТС.

Если нет эффекта от анальгетиков, то иногда применяют лучевую терапию на область проекции спинальных или симпатических ганглиев, либо блокаду симпатических узлов (Лобзин С. В., 1999).

5. Физиотерапевтические методы:

Магнитолазеротерапия на область рубцов.

Чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС).

Гипербарическая оксигенация (ГБО)

Рефлексотерапия.

Местная аппликация препаратов стручкового перца, крема или геля с местными анестетиками (Ющук Н. Д. [и др.], 2005).

Таким образом, своевременная этиотропная терапия ОГ нуклеозидными аналогами II поколения (валтрекс, фамвир) в адекватной дозировке является более эффективной, чем АЦ, и снижает риск ПГН. Доказана эффективность валтрекса при старте терапии позже, чем через 72 ч после появления сыпи. Нежелательные явления на фоне приема этиотропных препаратов могут быть симптомами ОГ. Необходима коррекция дозировки противовирусных препаратов при нарушении функции почек. Трициклические антидепрессанты могут предотвратить ПГН у пожилых пациентов. В терапии ПГН ключевую роль играет патогенетическая аналгезия (XII IHMF Meeting, Lissabon, 2005).

## **9.7. Лечение бактериальных инфекций, сопутствующих генитальному герпесу**

В последние годы наблюдается интенсивный рост частоты воспалительных заболеваний вульвы, влагалища и эктоцервикса у женщин репродуктивного возраста. Среди гинекологических заболеваний воспалительные процессы половых органов бактериально-ви-

русной природы занимают 50—55 % (Колуканов И. Е., Чайка Н. А., 1994). Изменилась структура возбудителей инфекционно-воспалительного процесса гениталий. Наряду с условно-патогенными микроорганизмами, не утратившими своего значения, резко участились патологические состояния, вызванные хламидиями, мико- и уреоплазмами, вирусами. Возросла частота таких дисбиотических состояний влагалища, как бактериальный вагиноз и кандидоз. Последний рассматривается нами как маркер неблагополучного влагалищного биоценоза и иммунодефицита (Сафронова М. М., 1991). Не утратили своего значения трихомонады, отмечается рост сифилитической и гонорейной инфекций.

Успехи в профилактике и лечении урогенитальной, как правило, смешанной вирусно-бактериальной инфекции непосредственно зависят от совершенства используемых методов диагностики, которые применяются не менее 2 раз при работе с пациентом — при идентификации возбудителей и при определении степени излеченности. По нашим данным, в результате проведения реакции ПИФ ГГ как моноинфекция протекала лишь у 22 % больных, в 78 % случаев были выявлены микробные ассоциации. У 46 % лиц выявлен паразитоценоз, обусловленный двумя возбудителями (в том числе хламидии были выявлены в 40 % случаев). Реже в мазках определяли гарднереллы, трихомонады, гонококки. У 27 % больных паразитоценоз был представлен тремя, у 5,2 % — четырьмя возбудителями. Причем чаще отмечалось сочетание хламидий с гарднереллами и грибами рода *Candida*. Полученные данные обосновывают необходимость тщательного бактериологического обследования больных ГГ с целью выявления сочетаний патогенных агентов, а также углубленного изучения патогенеза смешанных инфекций урогенитального тракта, что позволит проводить дифференцированную комплексную терапию ГИ (Исаков В. А. [и др.], 1991; 1999).

Урогенитальным хламидиозом в мире поражено более 50 млн человек. В нашей стране урогенитальным хламидиозом ежегодно болеет более миллиона человек. По данным М. А. Башмаковой (1990), хламидиоз встречается в 2—5 раз чаще, чем гонорея. Заболеваемость хламидиозом в Санкт-Петербурге в 2009 г. по сравнению с 2004 г. снизилась в 1,66 раза и достигла уровня 113,2 на 100 тыс. жителей.

Удельный вес хламидийных уретритов составил 30—70 %, цервицитов — 30—60 %. Гениталии 16 % беременных инфицированы *C. trachomatis*. Установлена этиологическая роль хламидий в 50—60 % случаев трубного бесплодия. Четверть случаев (24 %) офтальмопатологии и респираторных заболеваний у новорожденных и детей младшего возраста связана с хламидийной инфекцией. Хламидии из

уретры выделяют у 89 % мужчин — половых партнеров женщин с различными воспалительными заболеваниями гениталий. Бессимптомные генитальные инфекции *C. trachomatis* обнаружены у 55 % женщин — половых партнеров мужчин, больных хламидиозом, и у 50 % мужчин — половых партнеров женщин, инфицированных хламидиями. Серьезные социальные и медицинские последствия хламидиоза гениталий — бесплодие, эктопическая беременность, прерывание беременности на ранних сроках, заболевания новорожденных и т. д., поэтому каждая беременная нуждается в обследовании на хламидиоз.

Важной проблемой остается инфицирование урогенитального тракта (УГТ) микоплазмами, которое регистрируется в 10–50 % случаев. По-прежнему высок уровень заболеваемости мочеполовым трихомониазом, в мире ежегодно инфицируется 170 млн человек. Следует учитывать, что хронический урогенитальный трихомониаз чаще является смешанным протозойно-бактериальным процессом, снижающим способность к воспроизведению потомства у женщин и мужчин. Трихомонады способны поглощать, но не переваривать практически всех известных возбудителей ИППП, способствуя тем самым их интратрихомонадной персистенции и транспорту, что создает проблемы при лечении (Серов В. Н. [и др.], 1997).

Бактериальный вагиноз встречается у 20 % женщин детородного возраста. Бактериальный вагиноз — это заболевание, которое возникает в результате резкого дисбаланса вагинальной микрофлоры и вызвано замещением нормальной микрофлоры влагалища, в которой преобладают лактобактерии, анаэробными микроорганизмами *Gardnerella vaginalis* и *Mycoplasma hominis*. Помимо гарднерелл, в вагинальном секрете женщин с бактериальным вагинозом обнаружены в большом количестве анаэробные бактерии: бактероиды, пептококки, пептострептококки.

На начальных этапах патология УГТ может протекать бессимптомно. Половина инфицированных женщин не имеют клинических проявлений, которые зависят от вирулентности возбудителя, длительности его пребывания в организме, топографии поражений, выраженности местных и общих реакций макроорганизма (Серов В. Н. [и др.], 1997). Следует отметить, что клинически бессимптомное (либо с наличием скудной симптоматики) течение хламидийной инфекции является не менее опасным, чем ее манифестные формы. Инфицированные пациенты, не подозревая о своем заболевании, являются эпидемиологически опасными и могут заражать своих половых партнеров. Кроме того, персистенция хламидий периодически прерывается неконтролируемой активизацией их цитопатогенного действия, может служить источником антигенной стимуляции им-

мунопатологии и приводить к патологическим изменениям в трубах и яичках (Тищенко М. С. [и др.], 1996; Чеботарев В. В. [и др.], 1997). Чаще отмечаются поражения нижнего отдела УГТ. Так, при хламидиозе могут быть цервициты, наблюдаться характерные слизистогнойные выделения из половых путей.

Кольпиты нередко встречаются у больных трихомониазом, при грибковых и гарднереллезных поражениях. Беспокоят обильные влагалищные выделения, зуд в области половых органов, дизурические явления, пиелонефрит (20 %), возникает угроза прерывания беременности. В случае кандидозного поражения женщины жалуются на обильные или умеренные творожистые или сливкообразные выделения, зуд, жжение в области наружных половых органов, усиливающиеся в ночное время, неприятный запах.

Как мы уже отмечали ранее, необходимо использовать комплекс методов лабораторной диагностики урогенитальных инфекций, а именно: классические вирусологические, бактериологические, серологические, молекулярно-биологические (ПЦР, дот-гибридизация) методы, а также определять чувствительность патогенов к антибиотикам и противовирусным ХП. Такое обследование носит многокомпонентный характер и является дорогостоящим, поэтому особое значение приобретает расширенная кольпоскопия — высокоинформативный и доступный метод диагностики для выявления как манифестного, так и хронического, вялотекущего воспаления слизистой влагалища и эктоцервикса. Патогномоничными и для ВПГ-инфекции при расширенной кольпоскопии являются изменения слизистой оболочки эктоцервикса и верхней трети сводов влагалища с картиной мелкоточечного дискератоза по типу «манной крупы» (очень мелких белесоватых зон), хорошо заметных после обработки 3 % раствором уксуса и йоднегативных при проведении пробы Шиллера (Сафронова М. М., 2003). Местом преимущественной локализации ВПГ в фазу ремиссии является верхняя треть влагалища и шейки матки. При манифестной форме инфекции происходит репликация ВПГ с образованием везикул и эрозий на коже и слизистых оболочках наружных половых органов.

Осмотр кожных покровов и слизистых оболочек позволяет уточнить характер воспалительного процесса (очаговый, диффузный или фолликулярный кольпит), а также достоверно выявить трихомонадную и вирусную этиологию воспаления (Сафронова М. М. [и др.], 1992). Обнаружение причинных факторов наряду с возможностью топической диагностики позволит обеспечить своевременную и адекватную терапию.

По нашим данным, ВПГ на слизистых оболочках нижнего отдела гениталий часто сочетается с микоплазменно-хламидийной конта-

минацией, которая обычно дает скудную клиническую картину поражения (дискомфорт в области наружных половых органов в виде легкого жжения, увеличение количества выделений из влагалища). При этом методом расширенной кольпоскопии можно диагностировать отек вульвы в виде неровного сосочкового рельефа, особенно в области наружного отверстия мочеиспускательного канала, с сероватым отделяемым в складках; во влагалище при хламидиозе — фолликулярный цервицит, мелкие просовидные высыпания на эктоцервиксе, особенно в зоне переходного эпителия, йодопозитивные при проведении пробы Шиллера (Сафронова М. М., 2003). При микроскопии мазков, как правило, наблюдается большое количество лейкоцитов, а также патогномоничная для микоплазм и хламидий, соответственно, мелкопузырчатая и крупнопузырчатая вакуолизация цитоплазмы клеток.

Таким образом, микоплазменно-хламидийная инфекция вызывает изменения в эпителии не на уровне межклеточного взаимодействия, а участвует непосредственно в трансформации мембраны и цитоплазмы самой клетки, являясь протекторной контаминацией по отношению к вирусной инфекции (Исаков В. А., Сафронова М. М., 1997). В случае трихомониаза кольпоскопия выявляет «очаговый кольпит», а при кандидозе — «диффузный кольпит». Ультразвуковая диагностика определяет изменения при герпесвирусных, микоплазменных и хламидийных ассоциациях: расширение цервикального канала и наличие в нем жидкости, уплотнения или отеки подслизистого слоя (Сафронова М. М., Шарова Л. Е., 1999; 2003).

Особенностью современного течения всех урогенитальных инфекций является частое сочетание их друг с другом, а также с заболеваниями, вызванными другими микроорганизмами, многоочаговость поражения, малосимптомность, наличие тяжелых осложнений и сложность терапии. Смешанные инфекции среди заболеваний, передаваемых половым путем, выявлены в 52 % случаев, из них более трети имели сочетание трех и более возбудителей (Кира Е. Ф., 1996).

### ***9.7.1. Клинико-иммунологическая характеристика больных с вирусно-бактериальными инфекциями УГТ***

Вирус герпеса изменяет состояние клеточного и гуморального иммунитета. В экспериментах на лабораторных животных, а также у больных рецидивирующим герпесом выявлено снижение продукции эндогенного интерферона, активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, уменьшение абсолютного числа и снижение функциональной активности Т-лимфо-



цитов (CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток) и нейтрофилов, повышение количества иммунных комплексов. Выявленные нарушения в иммунном гомеостазе регистрируются в фазе рецидива и ремиссии заболевания, тем самым во многом предопределяя и объясняя развитие длительной персистенции ГВ в организме с установлением рецидивирующего течения болезни. Вышеизложенные обстоятельства должны учитываться практическими врачами при лечении больных ГВИ. Формирование иммунодефицита в ходе заболевания, по мнению ряда авторов, может способствовать развитию смешанных инфекций (Дмитриев Г. А., 1991; Исаков В. А. [и др.], 1999; Цинзерлинг А. В., 1992).

В настоящее время достаточно сообщений о смешанных вирусно-бактериальных инфекциях УГТ (Исаков В. А. [и др.], 1998; 1999; 2004; Кнорринг Г. Ю., Ремезов А. П., 2004; Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 2003; Ремезов А. П., Неверов В. А., 2004; Сафронова М. М., 2003). Мы уточнили клинико-иммунологические особенности течения ГГ в сочетании с бактериальными инфекциями.

Анализ иммунного статуса больных герпесом даже с учетом фазы инфекционного процесса весьма сложен и приводит к неоднозначным выводам. К. А. Лебедев и И. Д. Понякина (1990) относят изменения иммунной системы при данной патологии к лимфоцитарному типу, который характерен для ряда вирусных инфекций, угнетающих нейтрофильный росток кроветворения. Однако такая оценка иммунного статуса при герпесе не учитывает тяжести течения заболевания и наличия сопутствующих инфекций УГТ. Среди наших пациентов ГГ как моноинфекция протекал в 22 % случаев, в остальных случаях выявлялось от 2 до 4 сопутствующих возбудителей, в том числе хламидий, микоплазм, уреаплазм, трихомонад, грибов рода *Candida*, ВПЧ. Герпес протекает с широким диапазоном изменений отдельных иммунологических показателей.

Приведем результаты сопоставления тяжести течения ГГ с характером изменений иммунитета и частотой паразитоценоза у больных. Обследовано 96 больных (48 мужчин и 48 женщин) с ГГ в возрасте от 22 до 37 лет. У 48 больных было тяжелое течение ГГ с частотой рецидивирования не менее 1 раза в месяц, у 32 — среднетяжелое течение с рецидивами 4—6 раз в году, 16 больных имели латентную форму инфекции.

Исследовали венозную кровь: относительное количество иммунокомпетентных клеток (ИКК) — Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов, определяли с помощью иммунофлюоресцентного метода с моноклональными антителами (Kung P. G. [et al.], 1979). Для оценки пролиферативной активности лимфоцитов под действием Т- и В-клеточных митогенов использовали микромети-

фикацию РБТЛ (Черношенко Е. Ф. [и др.], 1978). Кроме того, определяли супрессорную активность лимфоцитов (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990) и цитотоксическую активность ЕК (Тимофеев И. В. [и др.], 1982).

Вирусы простого герпеса и хламидии в мазках-соскобах и препаратах, приготовленных после подраживания возбудителей в культуре клеток L-929, выявляли иммунофлюоресцентным методом с поли- и моноклональными сыворотками. Микоплазмы и уреоплазмы определяли бактериологическим методом, гарднереллы — микроскопическим и бактериологическим, трихомонады и грибы рода *Candida* — при помощи микроскопии нативного материала и препаратов, приготовленных после предварительного культивирования на жидкой питательной среде (Яцуха М. В. [и др.], 1982; 1990). Условно-патогенные микроорганизмы выявляли бактериоскопическим и бактериологическим методами. Проводили статистическую обработку результатов (Ашмарин И. П., Воробьев А. А., 1962).

С целью выявления иммунопатогенетических особенностей течения ГГ все показатели иммунитета больных проанализированы в соответствии с тяжестью инфекционного процесса (табл. 80 и 81). При тяжелом течении ГГ количество CD4-лимфоцитов снижалось до 20,8 %, при латентном и среднетяжелом течении эти показатели не отличались от нормы. Количество CD8<sup>+</sup> и В-лимфоцитов соответствовало норме. Общее количество лимфоцитов и цитотоксичность ЕК были достоверно снижены только при часто рецидивирующем (тяжелом) ГГ. Пролиферативная активность лимфоцитов в РБТЛ была снижена во всех группах больных, однако более значимое угнетение функциональной способности ИКК было у больных ГГ с тяжелым течением. Незначительно увеличена спонтанная супрессорная активность, в то время как индуцированная супрессорная активность лимфоцитов не изменялась.

Таблица 80

**Количественная характеристика ИКК у больных  
с различной тяжестью течения ГГ**

Субпопуляции лимфоцитов (норма)	Относительное количество ИКК, %		
	Тяжелое течение	Среднетяжелое течение	Латентное течение
CD3 (40—60 %)	36,6 ± 2,6	45,0 ± 2,7	48,5 ± 3,0
CD4 (30—40 %)	20,8 ± 2,8	30,6 ± 4,5	33,8 ± 4,2
CD8 (10—20 %)	15,8 ± 1,6	14,3 ± 1,3	14,6 ± 2,7
CD19 (10—20 %)	16,9 ± 0,6	18,8 ± 0,8	19,6 ± 1,1
НК, % (30 % индекс цитотоксичности)	16 %*	24 %	27 %

\*  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми людьми.

Таблица 81

**Функциональная характеристика лимфоцитов периферической крови  
в РБТЛ у больных с различной тяжестью ГГ**

Тяжесть течения ГГ	Пролиферативная активность (имп./мин)		Супрессорная активность (имп./мин)	
	Т-митоген	В-митоген	Спонтанная	Индукцированная
Тяжелое	1751,4 ± 686,5	1513,0 ± 339,0	24,6 ± 4,5	48,9 ± 7,3
Среднетяжелое	2369,4 ± 514,1	1046,8 ± 194,2	24,8 ± 6,2	51,0 ± 5,3
Латентное	2773,7 ± 450,9	920,0 ± 282,3	27,4 ± 6,2	54,0 ± 9,8
Здоровые доноры	6000,0—12000,0	2000,0—4000,0	10,0—20,0	30,0—60,0

В ходе микробиологического обследования сопутствующие возбудители бактериальных инфекций были обнаружены у 90 % больных с тяжелым течением ГГ. При среднетяжелом и латентном ГГ моноинфекцию выявляли соответственно в 33,3 и 25 % случаев (табл. 82). У остальных больных инфекционный процесс был обусловлен не более чем двумя возбудителями бактериальной природы. Три и более патогена удавалось выделить только при тяжелом течении герпетической инфекции. Следует отметить, что хламидии обнаруживали в 41,7 % случаев, уреаплазмы — в 25 %, гарднереллы и грибы рода *Candida* — в 8,3 % случаев, остальные возбудители (энтерококки, кишечные палочки, микоплазмы и трихомонады) выделяли однократно.

Таблица 82

**Частота выделения сопутствующих возбудителей бактериальных инфекций у больных с различной тяжестью ГГ**

Тяжесть течения ГГ	Частота выделения возбудителей, %				
	Количество сопутствующих возбудителей				
	0	1	2	3	4
Тяжелое	10	50	20	10	10
Среднетяжелое	50	33,3	16,7	0	0
Латентное	75	25	0	0	0

Таким образом, при тяжелом течении ГГ в подавляющем большинстве случаев выделялись сопутствующие возбудители. Это имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. Взаимосвязи между тяжестью течения ГГ и наличием определенного вида возбудителей установить не удалось.

Наиболее значимые сдвиги в иммунном статусе, функциональная неполноценность системы неспецифической резистентности организма определялись у больных с тяжелым ГГ. При латентном

и среднетяжелом течении болезни выявлялись нарушения функциональной активности лейкоцитов. Полученные данные свидетельствуют о том, что при анализе результатов исследования иммунного статуса больных ГГ необходимо учитывать не только тяжесть инфекционного процесса, но и влияние сопутствующих возбудителей бактериальных инфекций на систему иммунной защиты организма. Наши результаты обосновывают необходимость тщательного бактериологического обследования лиц с ГГ, дифференцированного подхода к назначению терапии, а также необходимость иммунореабилитации больных ГГ.

В развитии патологических процессов, приводящих к невынашиванию беременности и неблагоприятному ее исходу для плода, существенную роль играют не только экзогенные возбудители (хламидии, гонококки, вирусы простого герпеса и т. д.), но и условно-патогенные бактерии, населяющие половые органы в норме, в частности стрептококки группы В (СГВ). Частота переносов СГВ от матери к плоду во время родов составляет 50–70 %. Микроорганизм способен вызвать у новорожденных тяжелейший сепсис с летальностью до 80 %. Участились случаи выделения СГВ при послеродовом эндометрите, мастите и пр. В связи с этим специалисты все чаще высказывают мнение о необходимости превентивной санации беременных при обнаружении у них СГВ.

Мы определяли частоту регистрации СГВ у 66 беременных с субклинической формой ГГ (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., Зарх Г. А., Ермоленко Е. И., 2003). Оценка влагалищного мазка по методике Е. Ф. Кира (1995) показала, что у 29 (43,9 %, 1-я группа) женщин был нормоцитоз, а у 37 (56,1 %, 2-я группа) микробиологическая картина соответствовала промежуточному типу биоценоза. Однако при микробиологической оценке микрофлоры влагалища у 4 (10,8 %) беременных 1-й группы СГВ был выделен со среды обогащения, причем при динамичном наблюдении его количество увеличилось до  $10^3$  КОЕ/мл при неизменной картине мазка, у 9 (24,3 %) женщин 1-й группы СГВ был выделен в количестве  $10^2$ – $10^5$  КОЕ/мл. В 12 случаях (32,4 %) у пациенток 2-й группы был также выделен СГВ в количестве  $10^3$ – $10^5$  КОЕ/мл.

К сожалению, в настоящее время сложно однозначно ответить, создаются ли при субклинической форме ГГ условия, благоприятные для носительства СГВ. Для этого требуются дополнительные исследования. Доминирование лактобацилл, а также умеренное снижение их количества на слизистых оболочках влагалища не исключает в данном биоценозе наличия СГВ даже в случае отсутствия клинических проявлений. Мы считаем, что в комплексном обследовании беременных женщин, особенно при наличии ГГ в анамнезе, целесообразно бактериологическое исследование с целью обнаружения СГВ.

Факторы, определяющие сложность терапии вирусных инфекций:

- частый симбиоз инфекционных агентов;
- выработка вирусами механизмов снижения эффективности иммунного ответа хозяина;
- развитие резистентности вируса к лекарственным средствам;
- необходимость использования сложных схем комбинированного лечения.

В последнее время хорошо себя зарекомендовала при РГГ с сопутствующей бактериальной инфекцией (РГГБИ) комбинированная терапия противовирусными препаратами с поликомпонентной вакциной ВП-4 «Иммуновак-ВП-4» (Гладько О. В., 2003). Вакцина ВП-4 состоит из антигенных компонентов условно-патогенных микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli*, вызывает у привитых пациентов формирование специфического иммунитета и стимулирует неспецифическую резистентность организма. Клиническая эффективность вакцины ВП-4 обусловлена сочетанием в препарате свойств вакцины и иммуномодулятора, что приводит к восстановлению нормальных функций иммунной системы (Курбатова Е. А., 1997). Вакцину ВП-4 применяли на третьи сутки лечения противогерпетическими (в случае моноинфекции РГГ — 43 больных) и антибактериальными (в случае РГГБИ — 47 больных) препаратами (валтрекс или фамвир, антибактериальная терапия — доксициклин, ципрофлоксацин или флагил) назально-подкожным методом. ВП-4 вводили подкожно поочередно в область нижнего угла лопатки в дозе 0,2 мл, всего 10 инъекций с интервалом 2—5 сут. Одновременно в дни вакцинации препарат по одной капле вводился в каждый носовой ход. В группах сравнения было по 15 больных с РГГ (моноинфекция) или РГГБИ, получавших адекватную терапию (Гладько О. В., 2003).

Из 120 больных у 62 (51,7 %) РГГ протекал как моноинфекция и у 58 (48,3 %) выявлена микст-инфекция в ассоциации: гонококки — у 6 (10,3 %), хламидии — у 15 (25,8 %), уреаплазмы — у 14 (24,1 %), гарднереллы — у 8 (13,8 %), микоплазмы — у 10 (17,3 %), трихомонады — у 5 (8,7 %) пациентов. Клинически герпес протекал тяжело (рецидивы более 6 раз в год), средней тяжести (рецидивы 4—5 раз в год) и легко (рецидивы 1—3 раза в год), длительность болезни до 10 лет. У больных с микст-инфекцией длительность рецидивов была в 1,9 раза выше, чем в группе с моноинфекцией. Наиболее значимыми оказались показатели сравнительной эффективности базисной противовирусной и комбинированной терапии по данным отдаленных результатов лечения (в течение 1 года) в зависимости от тяжести течения и частоты рецидивов ГГ: у больных с РГГ (моноинфекция) значительное клиническое улучшение было у 53,5 %, в группе с РГГБИ — у 63,8 % больных. Процент больных, значительно сни-

живших число и длительность рецидивов, существенно повысился после комбинированного лечения (у этих больных последующие рецидивы проходили в более мягкой абортивной форме) по сравнению с противовирусной монотерапией в группе больных с РГТ (моноинфекция) и с РГТБИ (Гладыко О. В., 2003).

### ***9.7.2. Общие рекомендации при лечении больных урогенитальным хламидиозом***

Лечение урогенитальных инфекций, вызванных хламидиями, микоплазмами и гарднереллами, представляет значительные трудности. Дело в том, что данные возбудители обладают не только высоким тропизмом к эпителиальным клеткам очагов поражения, но и персистируют в особых мембраноограниченных зонах эпителия, что является предпосылкой для переживания возбудителями периода лекарственной терапии и может вести к неудачам в лечении. Это обуславливает применение не только этиотропных, но и патогенетических средств, учитывая возможность перехода заболевания в асимптомное и латентное состояние.

При лечении бактериальных инфекций, сопутствующих ГГ, необходимо учитывать ряд факторов: вид возбудителя и спектр его чувствительности к антибактериальным препаратам, фазу менструального цикла у женщин, наличие сопутствующих хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта, длительность болезни и частоту рецидивов, дисбиоз половых путей и кишечника. Терапию вирусно-бактериальных инфекций (герпеса в сочетании с бактериальным заболеванием) следует начинать с назначения этиотропных средств, активных в отношении хламидий, микоплазм, трихомонад и других возбудителей. Эффективное лечение бактериальной (протозойной) инфекции нередко способствует наступлению ремиссии ГГ.

Терапия урогенитального хламидиоза (УГХ) должна включать назначение химиотерапии, иммуномодулирующих средств и восстановление микробного биоценоза мочепоолового тракта и кишечника (Занько С. Н. [и др.], 2003). Терапию УГХ делят на местную и общую.

Химиотерапия УГХ должна отвечать следующим требованиям:

- иметь высокую активность в отношении патогена, хорошую проницаемость и достаточную внутриклеточную концентрацию препарата, которая блокирует 4–6 циклов развития хламидий;
- низкая токсичность, для чего выбор препарата должен вестись с учетом сроков инфицирования и клинической картины, наличия моно- или микст-инфекции.

Возможен непрерывный курс антибиотикотерапии (один или два препарата посменно) либо «пульс-терапии», при хроническом

хламидиозе — это три курса прерывистого лечения антибиотиком по 7 дней с последующим перерывом в 7 дней.

Однако необходимо учитывать, что чувствительными к антибактериальным веществам при хламидиозе являются только ретикулярные тельца в период активной жизни (а именно в это время они и недоступны, так как находятся за мембраной включения). Элементарные же тельца, которые являются метаболически неактивной формой внеклеточного существования хламидий, устойчивы к воздействию антибактериальных агентов, поэтому монотерапия антибиотиками малоэффективна. Между тем, если опираться на особенности биологии хламидий и вспомнить экспериментальные данные о том, что инактивированные нагреванием до 38 °С хламидии сохраняют жизнеспособность, но теряют свойство блокировать слияние лизосом с эндосомой, то можно использовать эти особенности в лечении. Патогенетически возможно при всех свежих, вялотекущих и хронических инфекциях нижних отделов мочеполового тракта применение пиротерапии, которая назначается до начала и в период применения антибактериальной терапии. Рационально использовать также менструальный цикл во время лечения антибиотиками.

Повышение температуры тела будет способствовать гибели части популяции вирусов герпеса, активации процессов фагоцитоза, выработке эндогенных интерферонов и вируснейтрализующих ингибиторов сыворотки крови.

Следующий момент, который может быть использован — это внеклеточное существование хламидий в форме элементарных теллец. Они нечувствительны к антибиотикам, но чувствительны к антителам, цитокинам, ИФН $\gamma$ , ФНО, ИЛ-1 и комплементу, поскольку при хламидийной инфекции основной иммунный ответ индуцируют богатые цистеином белки наружной мембраны (60 кДа), синтезируемые в конце ростового цикла и определяемые только на внеклеточном элементарном телльце (Глазкова Л. К., Герасимова Н. М., 1996). Что касается ИФН $\gamma$  — цитокина, который высокоактивен в отношении элементарных теллец — хламидий, то, к сожалению, известна лишь одна лекарственная форма на его основе — имукин (*Boehringer Ingelheim*). Доступные для практического использования интерфероны относятся, в основном, к  $\alpha$ - и  $\beta$ -классам. Некоторые исследователи отмечают их неплохую эффективность при системном и местном применении. Терапия ИФН $\gamma$  должна быть весьма активной и продолжительной, так как малые дозы этого цитокина только индуцируют образование персистентных форм хламидий. Доказано, что хламидийная инфекция, хотя и вызывает выработку ИФН $\gamma$  (подобно вирусным инфекциям), но не достаточна для уничтожения микроорганизма.



В комплексной терапии УГХ (в том числе хронического) обосновано использование иммунокорригирующих средств при наличии ВИН (Атаулханов Р. И., 1999; Исаков В. А. [и др.], 1999; Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 1999; Юнусова Е. И., 2005). Клиническими признаками иммунодефицита можно считать наличие хронического воспаления, длительное рецидивирующее (частые рецидивы) течение заболевания, неэффективность этиологического лечения (Гомберг М. А., 2000; Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 1999).

При лечении хламидиоза используют индукторы ИФН, способствующие синтезу эндогенных  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН. В частности, нами с успехом применялись амиксин, ликопад, циклоферон, неовир, кагоцел, являющиеся супериндукторами ИФН и других цитокинов.

Показано, что заметная активация комплемента, увеличение продукции антител происходит при использовании биологических и биофизических методов терапии — пиротерапии, локальной гипертермии, ультрафиолетового и лазерного облучения крови. Ауто-трансфузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК) проводились в первую фазу менструального цикла в количестве 3–5 процедур перед антибиотикотерапией (Глазкова Л. К., Герасимова Н. М., 1996). Авторы, основываясь на собственном опыте и учитывая данные литературы, убеждены в том, что терапия хламидийной инфекции должна использовать уникальные особенности биологии микроорганизма и патогенетического взаимодействия его с макроорганизмом, а именно: снимать блокирование лизосомного слияния, усиливать опсонизацию антителами внеклеточных элементарных телец, увеличивать интерферогенез, активность комплемента и лизоцима. Только на фоне этих процессов будет эффективной и антибиотикотерапия.

#### **Базисная и альтернативная антибактериальная терапия.**

При выборе конкретного антибактериального препарата учитывается клиническая форма заболевания (свежая — острая, подострая, латентная; хроническая — в фазе обострения и вне обострения), неосложненный или осложненный хламидиоз, эффективность ранее проведенной терапии, выделение резистентных к антибиотикам штаммов возбудителя, возможность персистенции хламидий и существование L-форм, наличие сопутствующих инфекций УГТ, соматической патологии, состояние иммунитета при хроническом хламидиозе. В совокупности с указанными принципами выявление иммунологических нарушений поможет обосновать наиболее целесообразную индивидуальную комплексную терапию УГХ. Так, прогностически важными являются уменьшение количества CD3, CD4-лимфоцитов, снижение активности натуральных киллеров и функциональной активности фагоцитирующих клеток, ухудшение интерферонового

статуса. Для повышения эффективности терапии перед началом основного лечения проводят иммуностропную терапию, коррекцию дисбактериоза и лечение ассоциированного трихомониаза (Исаков В. А. [и др.], 1999; 2004; Ремезов А. П., Неверов В. А., 2003).

Считается, что применение иммуностимуляторов является своеобразной провокацией, активизирующей работу макроорганизма и приводящей к изменению процессов, протекающих в микробной клетке. В результате такой провокации происходят активизация патогенной микрофлоры, трансформация из L-форм в переходные формы, размножение бактерий, в связи с чем появляется возможность для элиминации возбудителя антибиотиками (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 1995). Это актуально, ибо в последнее время появляются сообщения о растущей устойчивости микроорганизмов к антибиотикам (Глазкова Л. К., Герасимова Н. М., 1996; Князькин И. В. [и др.], 2004; Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 2003; Ремезов А. П., Неверов В. А., 2003; Ridgway G. L., 2000).

Несмотря на то что молекулярные механизмы резистентности к макролидам и тетрациклинам еще до конца не изучены, наличие Tet-M, Tet-O (маркеры устойчивости к тетрациклину) и Erm-детерминантов (маркеры устойчивости к макролидам), определяемых с помощью ДНК амплификационных новых технологий, может служить показателем для выбора оптимальной антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза и микоплазмоза (Гущин А. Е. [и др.], 1998; Соловьева С. В. [и др.], 2000).

В связи с широким использованием антибиотиков в терапии УГИ существенно возросла устойчивость микроорганизмов к этим препаратам (Костюк С. А. [и др.], 2004). Авторы определяли у 60 больных урогенитальными инфекциями наличие Tet-M, Tet-O и Erm-детерминантов в ПЦР. Идентификацию выделенных штаммов УГ-хламидий и микоплазм проводили с помощью анализа последовательностей гена 16S рРНК (Костюк С. А. [и др.], 2004). При обследовании женщин с хроническим эндоцервицитом частота обнаружения гена устойчивости к тетрациклину была следующей: хламидиоз —  $41,6 \pm 7,3$  %, уреаплазмоз —  $25 \pm 6,3$  %, хламидийно-микоплазменная инфекция —  $60 \pm 7,3$  %, хламидийно-уреаплазменная инфекция —  $33,3 \pm 5,3$  %, микoureаплазменная инфекция —  $25 \pm 6,4$  % случаев. Анализ распространенности Erm-генов у женщин: хламидиоз —  $14,7 \pm 5,3$  %, уреаплазмоз —  $11,9 \pm 4,8$  %, хламидийно-микоплазменная инфекция  $4,7 \pm 3,15$  %, хламидийно-уреаплазменная инфекция —  $11,9 \pm 4,8$  %, микoureаплазменная инфекция —  $7,9 \pm 4,6$  % случаев.

Диагностика Tet-генов у возбудителей, выделенных у мужчин с хроническим неспецифическим уретритом, дала следующие резу-

льтаты: хламидиоз —  $33,3 \pm 7,9$  %, уреаплазмоз —  $44,4 \pm 8,4$  %, хламидийно-микоплазменная инфекция —  $16,6 \pm 6,3$  %, хламидийно-уреаплазменная инфекция —  $22,2 \pm 7$  %, микоуреаплазменная инфекция —  $40 \pm 8,3$  % случаев. Частота распространения Egm-генов: хламидиоз —  $17,9 \pm 6,5$  %, уреаплазмоз —  $26 \pm 7,4$  %, хламидийно-микоплазменная инфекция —  $7,9 \pm 4,6$  %, хламидийно-уреаплазменная инфекция —  $5,2 \pm 3,75$  %, микоуреаплазменная инфекция —  $2,6 \pm 2,7$  % случаев.

Авторы выделили две группы больных на основании контрольных обследований после лечения. Первая группа состояла из 45 больных, которых лечили с учетом результатов определения чувствительности возбудителей к антибиотикам. При устойчивости микробов к тетрациклинам назначали рокситромицин по 150 мг 2 раза в день, на курс 6,3 г (при хламидиозе и хламидийно-микоплазменной инфекции), на курс 3,0 г (при микоплазменных инфекциях); при устойчивости к макролидам — юнидокс по схеме: первый прием — 200 мг, затем по 100 мг каждые 12 ч, на курс 4,2 г (при хламидиозе и хламидийно-микоплазменной инфекции), 2,0 г (при микоплазменных инфекциях). Вторая группа включала 7 человек, которых лечили без учета чувствительности возбудителей к антибиотикам.

Регресс клинических симптомов отмечен в конце 2-й недели терапии. В первой группе клинический эффект был у всех больных, у 37 человек — элиминация возбудителя в ПЦР (82 %). Во второй группе клинические жалобы имели место у 2 из 7 человек, 4 пациента пролечены адекватно, 3 — неэффективно, обнаружены хламидии в ПЦР (эффективность лечения 56 %). Повышение относительной пользы составило 46 %, повышение абсолютной пользы — 26 %. Таким образом, установлено повышение эффективности лечения УГИ при назначении этиотропной терапии с учетом лабораторных данных наличия генов устойчивости к антибактериальным препаратам.

Внедренный в практическое здравоохранение новый современный метод определения чувствительности возбудителей к антибиотикам (тетрациклинам и макролидам) на основе выявления у возбудителей Tet- и Egm-генов в ПЦР по диагностической эффективности сопоставим с традиционным бактериологическим методом (культуральным), но позволяет сократить время проведения исследования до 7 ч вместо 7–10 сут. и расширить спектр исследуемых антибиотиков, что говорит о его практической и экономической значимости (Костюк С. А. [и др.], 2004).

Применение СЭТ в комплексном лечении больных вирусно-бактериальными урогенитальными инфекциями обосновывается так называемым «бустер-эффектом» (Ремезов А. П., Кнорринг Г. Ю., 2003). Так, улучшаются условия доставки этиотропных средств, а также доступность рецепторного аппарата клетки-носителя и воз-

будителя, что важно для противовирусных препаратов. Кроме этого, на фоне СЭТ на 20—40 % повышается концентрация антибиотиков в очаге воспаления, снижается выраженность побочных эффектов этиотропной терапии, уменьшается токсичность лекарственных средств, выражена гепатопротекция (Кнорринг Г. Ю., Ремезов А. П., 2003). В связи с этим мы рекомендуем начинать терапию вирусно-бактериальных инфекций с курса препаратов СЭТ и иммунотропных средств, что будет служить своеобразной важной основой (премедикацией) для последующей антибактериальной терапии.

Использование в СЭТ препарата вобэнзим (в сочетании с антибиотиками) у 26 больных урогенитальным уреаплазмозом дало также положительные результаты. При хламидийной инфекции полное излечение и улучшение на фоне вобэнзима отмечено у 93 % больных, этиологическое — в 74 % случаев (в контрольной группе — 78 и 35 % соответственно).

### **Рекомендованные схемы лечения хламидиоза**

(Кубанова А. А., 2007)

1. Лечение хламидийной инфекции нижнего отдела мочеполовой системы, аноректальной области, хламидийного фарингита, хламидийного конъюнктивита.

#### *Препараты выбора:*

азитромицин 1,0 г внутрь однократно, или по 1,0 г в 1, 7 и 14-й дни лечения. Принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после еды, или доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.

#### *Альтернативные препараты:*

джозамицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней, или офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней, или рокситромицин 150 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней, или кларитромицин 250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней, или эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней.

2. Лечение хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов.

#### *Препарат выбора:*

доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14—21 дня.

#### *Альтернативные препараты:*

джозамицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14—21 дня, или офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14—21 дня, или рокситромицин 150 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14—21 дня, или кларитромицин 250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14—21 дня, или эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 14—21 дня.

3. Лечение беременных.

*Препарат выбора:*

эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней, или джозамицин 750 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней, или амоксициллин 1,0 г внутрь однократно.

4. Лечение детей с массой тела менее 45 кг и в возрасте до 8 лет.

*Препарат выбора:*

эритромицин 50 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 4 дозы, внутрь в течение 10–14 дней.

*Требования к результатам лечения*

1. Эрадикация *C. trachomatis*.

2. Разрешение (уменьшение) клинической симптоматики.

При отсутствии эффекта от лечения рекомендуется назначение антибактериальных препаратов (или комбинации препаратов) других химических групп.

Ниже приведены схемы терапии бактериальных инфекций, ассоциированных с РГГ.

**Лечение хламидиоза.** Схема лечения включает следующие этапы:

1-й этап — назначение иммуностимуляторов: тималин (либо тимоген, пирогенал по схеме) по 1 мл парентерально ежедневно в течение 5 дней, перед месячными. Хорошо себя зарекомендовали индукторы интерферона — амиксин, ликопид, циклоферон, ридостин. Мы назначали за 2 дня до месячных по 1 ампуле (150 мг) циклоферона внутримышечно 1 раз в день 2 дня подряд и затем еще 4–5 инъекций препарата с интервалом в 48 ч на фоне антибиотикотерапии.

2-й этап — антибиотикотерапия. Показаны препараты тетрациклиновой группы: доксициклин, метациклин в течение 3 нед., либо макролиды. Используют азитромицин (сумамед) по схеме 2 нед. Возможно использование фторхинолонов, курс — 3 нед. Препаратами резерва считают рифампицин, далацин С, сульфаниламидные средства (бисептол) применяют редко.

При лечении урогенитальных инфекций используется высокоэффективный антибиотик макропен (мидекамецин). Макропен относится к группе макролидных антибиотиков, которые имеют в своей химической структуре макроциклическое лактоновое кольцо с 16 звеньями. Главным представителем этой группы является эритромицин. Макропен связывается с рибосомами и таким образом ингибирует синтез белков в бактериальных клетках. В низких дозах препарат действует бактериостатически, а в более высоких — бактерицидно.

После перорального приема 600 мг макропена его максимальная концентрация в сыворотке взрослых (2,7–3 мкг/мл) достигается через 40 мин. Прием пищи не оказывает существенного влияния на уровень сывороточных концентраций препарата. Макропен быстро

распределяется по тканям, где его концентрация существенно выше, чем в плазме. Макропен в процессе метаболизма дает еще два метаболита, также обладающие противомикробным действием. Макропен выводится через печень и почки.

Следует подчеркнуть широкий противомикробный спектр действия макропена. Так, препарат высоко активен в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов и некоторых грамотрицательных бактерий, а также внутриклеточных патогенов — микоплазм (уреаплазм), хламидий и легионелл. Препарат активен по отношению к стафилококкам, резистентным к пенициллину, тетрациклинам и т. п.

При лечении урогенитальных инфекций (хламидиоза, уреаплазмоза, легионеллеза) эффективность макропена сопоставима с таковой доксицилина или эритромицина. Макропен воздействует на штаммы уреаплазмы, резистентные к эритромицину, тетрациклинам или аминогликозидам. Макропен активен в отношении возбудителя гонореи, независимо от резистентности гонококков к пенициллину. При применении макропена иногда возможны нарушения со стороны ЖКТ и редкие аллергические реакции. Назначение макропена противопоказано лицам с повышенной чувствительностью к мидекамицину, больным с почечной и печеночной недостаточностью.

Препарат назначается по 400—600 мг 3 раза в день в течение 3 нед. Макропен выпускается в таблетках по 16 штук в упаковке (1 таблетка содержит 400 мг мидекамицина) и в виде порошка для приготовления 115 мл суспензии (5 мл суспензии содержит 175 мг мидекамицина ацетата).

Используют рокситромицин (рулид) по 150 мг 2 раза в день за 30 мин до еды в течение 10 дней. Важно отметить, что азитромицин и рокситромицин обладают низкой токсичностью и стимулируют фагоцитоз, что выгодно отличает их от других антибиотиков. Хорошо себя зарекомендовал новый антибиотик из группы макролидов — ровамицин (спирамицин). Ровамицин обладает лучшим средством к тканям и клеткам, не дает специфических и очень неприятных побочных явлений, которые присущи группе макролидов. Ровамицин назначают по 3 млн ЕД 3 раза в день в течение 10 дней. Возможно использование фторхинолонов (курс — 3 нед.). Высокоэффективен офлоксацин (таривид) в дозе 200 мг 2 раза в день, курс 10 дней. Используют норфлоксацин (норилет) по 400 мг 2 раза в день до еды, курс 10—18 дней. Умеренная эффективность выявлена у пefлоксацина в дозе 400 мг 2 раза в день после еды, курс 10—18 дней.

С 5-го дня приема антибиотиков назначают нутролин Б по 2 капсулы 2 раза в день во время антибиотикотерапии (для уменьшения явлений дисбактериоза). На фоне приема антибиотиков назначают

инъекции трипсина кристаллического по 5—10 мг 1 раз в день в течение 10 дней. Трипсин помогает антибиотикам активно проникать внутрь клеток, усиливая противовирусный эффект лечения.

3-й этап — всем больным в связи с развитием дисбактериоза кишечника и нарушением биоценоза влагалища можно рекомендовать 10 сеансов оксигенобаротерапии по 40 мин. Назначают также биопрепараты внутрь и местно. Рекомендуют нутролин Б по 1 капсуле 1 раз в день в течение 10 дней. Местно во влагалище: 1,5 чайной ложки живой культуры лактобактерина в сочетании с 0,5 чайной ложки бифидумбактерина. Добавляют в стакан 10—15 мл охлажденной кипяченой воды, после чего смоченные тампоны оставляют во влагалище на 2 ч. Процедуры выполняют в течение 10 дней.

Некоторые авторы рекомендуют местное применение иммуномодуляторов в комплексном лечении хламидийных уретритов у мужчин. Так, назначение 21 больному ежедневных инстилляций в мочеиспускательный канал раствора тимогена или тимоптина в течение 10—15 дней в составе комплексной терапии уретритов усиливало регенерацию эпителиальной ткани, стимулировало нормальную дифференцировку эпителиальных клеток и способствовало восстановлению морфологической структуры эпителия мочеиспускательного канала. Хорошие результаты получены при сочетанном использовании авелокса с иммуномодуляторами.

*Возможна также следующая схема лечения хламидиоза (микоплазмоза):*

1-й этап. Полиоксидоний (флаконы по 6,0 мг). Содержимое флакона развести в 1—2 мл воды для инъекций. Внутримышечно 1 раз в день по схеме — 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14-й дни лечения. Вобэнзим по 5 драже 3 раза в день за 40 мин до еды до окончания 2-го этапа.

2-й этап. С 6-го дня — левофлоксацин (таваник) по 0,5 г 1 раз в день через 40—60 мин после еды. Курс — 10 дней.

С 11-го дня — сумамед (таблетки по 0,25 г) по схеме: 1-й день — 0,5 г 1 раз в день через час после еды. Затем по 0,25 г 1 раз в день еще 4 дня подряд. Курс — 5 дней.

Прегавит по 1 драже 1 раз в день во время еды (в обед или вечером). Курс — 1 месяц. Хилак-форте по 30 капель на воде 3 раза в день за 10 мин до еды. Курс — до конца 2-го этапа. Препарат принимается при отсутствии гастрита с повышенной кислотностью.

Нистатин (таблетки по 500 тыс. ЕД) по 1 таблетке 3 раза в день вне связи с приемом пищи. Курс — до конца 2-го этапа.

«Здравушка» (расторопша, гепатопротекторное действие) по 1 капсуле 1 раз в день утром до еды. Курс — до конца 2-го этапа, либо гепасил экспресс (расторопша пятнистая с рибофлавином) по 1 капсуле 1 раз в день в конце еды, курс — 1 месяц.



3-й этап (после 15-го дня лечения, восстановление микробиотенноза). Линекс по 1 капсуле 3 раза в день после еды. Курс — 21 день.

Через 2 нед. после окончания лечения необходимо провести контрольное обследование (ПЦР на хламидиоз, микоплазмоз).

Существуют и другие схемы лечения урогенитального хламидиоза. Так, А. П. Ремезов [и др.] (1996) предлагают следующую схему лечения хламидиоза урогенитального тракта (табл. 83). На наш взгляд, она функционально перегружена.

*Местное лечение* (табл. 84) проводится по схеме: 9—13-й, 23—27-й, и 37—41-й дни, т. е. последние 5 дней каждой недели лечения клацидом.

Таблица 83

**Схема лечения хронической хламидийной урогенитальной инфекции**

Лекарственное средство	Схема лечения
<i>Циклоферон</i> — по 2 мл 12,5 % раствора внутримышечно	1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения. Курс лечения препаратом повторить трижды с интервалом в 1 нед.
<i>Клацид</i> — по 500 мг 2 раза в день внутрь до еды	7—13-й, 21—27-й и 35—41-й дни лечения (монотерапия); 1-ю или 3-ю (лучше) недели терапии клацидом его можно заменять комбинацией доксициклина (0,1 × 2 раза в день) с офлоксацином (0,2 × 2 раза в день) — этот вариант во многих случаях предпочтительнее
<i>Полирем*</i> — по 2 таб. (1 таб. — 0,15 г) 1 раз в день внутрь после еды	7, 8 и 9-й дни лечения. Курс лечения полиремом повторить по схеме: 30, 34, 37-й дни через 3 нед. — при обострении хронической герпесвирусной инфекции — простого герпеса (так называемой «простуды» на губах, половых органах или коже туловища, головы, конечностей) или 7, 10 и 13-й дни лечения — вне обострения простого герпеса, т. е. в отсутствие элементов «простуды»
<i>Витамедин</i> — по 2 капли разведенного в 5 раз 0,9 % раствором натрия хлорида (или кипяченой питьевой водой) препарата 5 раз в день в каждый носовой ход	С 1-го дня лечения в течение 20 дней. Через 10 дней повторить курс
<i>Эссенциале**</i> — по 2 капс. 3 раза в день внутрь после еды	7—13-й, 21—27-й и 35—41-й дни лечения, т. е. одновременно с клацидом
<i>Фенкарол</i> — по 1 таб. (0,025 г) 3 раза в день внутрь после еды	7—13-й, 21—27-й и 35—41-й дни лечения, т. е. одновременно с клацидом

Таблица 83 (окончание)

Лекарственное средство	Схема лечения
<p><i>Поливитамины</i> — в среднетерапевтической суточной дозе</p> <p><i>Жидкий бифидумбактерин</i> (НПЛ «БИОНТ») — по 20 мл препарата, предварительно разведенного питьевой (кипяченой) водой в 3 — 4 раза, 2 раза в день внутрь</p> <p><i>Ламинолакт</i> (используется вместо жидкого бифидумбактерина) — 30 конфет в день в 4 приема между едой. Далее — по 10 конфет в день в 4 приема между едой</p>	<p>В соответствии с инструкцией к конкретному приобретенному препарату</p> <p>1—7-й, 13—21-й, 27—35-й и с 41-го дня лечения еще 4 нед. подряд</p> <p>В течение первых 2 дней по схеме употребления жидкого бифидумбактерина</p>

\* Для больных с установленной ГВИ (простой герпес).

\*\* Не обязательно.

Таблица 84

### Лекарственные средства для местного лечения

Форма лекарственного средства	Название препарата, схема лечения	Примечание
Микстура	Кладид — 2,5 г или $\frac{1}{2}$ суточной дозы каждого из комбинируемых в момент лечения антибиотиков, т. е. доксициклина — 0,5 г и офлоксацина — 1,0 г; трихопол или тинидазол — 5,0 г; нистатин — 2,5 млн ЕД; полирем — 0,3 г; витамин — содержащее 1 ампл., трипсин или химотрипсин — 50 мг; димексид — 2 мл; 0,25 % р-р новокаина для инъекций — 60 мл	Сухую смесь всыпать в предварительно приготовленный раствор димексида в воде. Взболтать. Хранить в холодильнике не более 10 сут. Рассчитано ровно на 5 дней ежедневного расхода
Масляная смесь	Масло оливковое (аптечное или пищевое) — 3 части (90 мл); масло облепиховое или шиповника — 1 часть (30 мл)	Смешать, хранить в холодильнике
Содовый раствор	Сода питьевая (натрия гидрокарбонат) — 2 г; вода питьевая — 100 мл	Растворить соду в воде и использовать немедленно. Впрок не готовить

### *Процедуры:*

1. Вагинальные инстилляции — 100 мл 2 % водного раствора соды ввести во влагалище спринцовкой и задержать на 10 мин.

2. Вагинальные тампоны — 5 мл микстуры смешать с 5 мл масляной смеси; 10 мл получившейся смеси пропитать ватно-марлевый тампон. Тампон ввести во влагалище сразу после инстилляций содовым раствором. В течение дня вводить два тампона: утром — на 2 часа, вечером — на 8 часов.

3. Уретральные инстилляции — 1 мл микстуры смешать с 1 мл масляной смеси; 2 мл получившейся жидкости ввести в уретру и зажать ее устье пальцем на 30 мин. (Больная предварительно должна помочиться.) Жидкость в уретру можно вводить одноразовым шприцем (без иглы!), осторожно вставляя канюлю инструмента в отверстие уретры. В течение дня делать две инсталляции — сразу после введения вагинального тампона

### 4. Местное лечение кремом:

1-й этап. Крем «Флёр Энзим», или «Флёр Энзим с Витамедином», или «Вителла» наносится на вульву 3 — 4 раза в день тонким слоем. В течение всего срока основного лечения — 30 дней.

2-й этап. Жидкий лактобактерин (производства НПЛ «БИОНТ»), неразведенный, в количестве 10 доз вводится с помощью вагинального тампона 1 раз в сутки на 12 ч (на ночь). 42—52-й день лечения, т. е. всего 10 дней подряд по завершении основного лечения.

*Схема лечения хронической хламидийной уrogenитальной инфекции у мужчин (см. табл. 83).*

Местное лечение у мужчин отличается некоторыми особенностями.

### *Процедуры:*

1. Микроклизмы (используются при явлениях хронического хламидийного проктита и (или) простатита: 2,5 мл микстуры вышеприведенного состава смешать с 50 мл питьевой (кипяченой) воды и сделать лечебную микроклизму. В течение дня делать две микроклизмы — утром и вечером.

2. Уретральные инстилляци: 2,5 мл микстуры смешать с 2,5 мл масляной смеси; 5 мл получившейся жидкости ввести в уретру и зажать ее устье на 30 мин. (Больной предварительно должен помочиться.) Жидкость в уретру можно вводить одноразовым шприцем (без иглы!), осторожно вставляя канюлю инструмента в отверстие уретры. В течение дня делать две инстилляци — сразу после микроклизмы.

3. Местное лечение кремом. Крем «Флёр Энзим» или «Флёр Энзим с Витамедином», или «Вителла» наносится на головку полового члена, включая губки устья уретры, венечную борозду и крайнюю плоть 3—4 раза в день тонким слоем в течение всего срока основного лечения — 30 дней.

### **9.7.3. Общие рекомендации при лечении гарднереллеза, микоплазмоза (уреаплазмоза) и трихомониаза**

**Лечение гарднереллеза.** Хороший эффект оказывают препараты из группы 5-нитроимидазола. Курс лечения тинидазолом следует проводить по схеме: в первые 2 дня по 2,0 г одномоментно, на 3–4-е сутки по 0,5 г 2 раза в день. Лечение длится 4 дня, на курс необходимо 6,0 г препарата. Применение у женщин 1 % раствора перекиси водорода в виде вагинального орошения способствует раннему исчезновению гарднерелл.

При осложненных и хронических формах заболевания назначают тинидазол по следующей схеме: 1-й день — по 0,5 г 4 раза в день, 2-й день — по 0,5 г 2 раза в день, 3-й день — по 0,5 г 4 раза в день, 4-й день — по 0,5 г 2 раза в день. Курсовая доза 6,0 г. Параллельно назначают ε-аминокапроновую кислоту внутрь по 2,0 г 3 раза в день в течение 6 дней.

Местно проводят вагинальные орошения раствором томоцида (6–8 процедур) либо назначают курс метронидазола по 0,5 г 3 раза в день 6 дней подряд, на 7-й день — по 0,5 г 2 раза в день. Местно рекомендуют влагалищные свечи клион-Д на ночь в течение 7 дней. После курса лечения гарднереллеза проводят терапию биопрепаратами (как указано выше).

Хороший эффект оказывает местное использование вагинального крема далацина (克林да米西林 2 %). Применяют по одному аппликатору вагинального крема на ночь 7 дней подряд. Противопоказания: гиперчувствительность к клиндамицину или линкомицину.

**Лечение микоплазмоза (уреаплазмоза).** Принцип лечения такой же, как при терапии хламидиоза, но курс антибиотикотерапии короче — от 10 до 14 дней. Хорошо зарекомендовали себя макропен, доксициклин, азитромицин.

*Возможная схема лечения уреаплазмоза следующая:*

1-й этап. Полиоксидоний по 1 амп. (6 мг) внутримышечно по схеме — 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14-й дни лечения.

Вобэнзим по 5 драже 3 раза в день за 40 мин до еды — 2 нед.

2-й этап (с 3-го дня терапии). Вильпрафен (таблетки по 0,5 г) по 1 таблетке 3 раза в день, через 1 ч после еды — 10 дней.

С 11-го дня 2-го этапа — юнидокс солутаб (см. инструкцию) по 0,1 г 2 раза в день через 40 мин после еды — 5 дней (молочные продукты можно за 2 ч до приема препарата).

С 3-го дня для женщин — полижинакс (влажалищные свечи) по 1 св. 1 раз на ночь — 15 дней. Появление месячных не является препятствием для продолжения лечения. Поливитамины — прегнавит по 1 драже 1 раз в день во время обеда, 30 дней.

Хилак форте по 30 кап. 3 раза в день, за 15 мин до еды. Курс — 15 дней.

Нистатин (таблетки по 500 тыс. ЕД) по 1 таблетке 3 раза в день. Курс — 15 дней.

Эссенциале форте (капсулы) по 1 капс. 3 раза в день во время еды. Курс — 2–3 нед.

3-й этап (восстановление микрофлоры). Лактобактерин — 1 флак. (5 доз) 2 раза в день за 40 мин до еды после окончания приема антибиотиков. Курс — 14 дней.

Бифидумбактерин — 1 флак. (5 доз) 2 раза в день за 40 мин до еды вместе с лактобактерином. Курс — 14 дней.

Для женщин — свечи с бифидумбактерином (влагалищные) по 1 свече во влагалище 1 раз утром — 10 дней (при молочнице — флюкостат 150 мг — 1 таб. 1 раз). Через 14–21 день после окончания лечения повторно сдать анализы: общий мазок из влагалища, уретры на уреаплазму, хламидии и пр.

**Лечение трихомониаза.** Начинать лечение рекомендуем с назначения препаратов СЭТ и иммуномодуляторов, а затем на этом фоне проводить этиотропную и патогенетическую терапию. Применяют атрикан-250 (Франция) по 250 мг 2 раза в день в течение 4 дней во время месячных. Через 1 мес. повторяют курс лечения. Назначают тиберал (после еды) по схеме:

- а) разовый прием — 3 таб. (по 500 мг) однократно вечером;
- б) пятидневный курс — по 1 таб. 2 раза в день.

Могут возникать слабовыраженные головные боли, желудочно-кишечные расстройства.

При смешанной трихомонадно-уреаплазменно-хламидийной инфекции рекомендуют следующую методику лечения: вначале проводят курс протистоцидной терапии (метронидазол, на курс лечения — 5,5 г) на фоне диаминодифенилсульфонотерапии: первые 2 дня — по 0,1 г 2 раза в день, далее — по 0,05 г 2 раза в день; на курс — 1,2 г. С 3-го дня добавляют эрициклин по 0,5 г 4 раза в сутки, курс лечения — 16 г. Нередко используются гепатопротекторы, в частности эссенциале форте по 1 капсуле 3 раза в день во время приема антибиотиков.

Хорошо себя зарекомендовал тержинан (производство Lab. du Docteur E. Bouchara, Франция) при комплексном лечении вагинитов и кольпитов. В состав тержинана входят тернидазол, нистатин, неомицина сульфат и преднизолон. Поэтому тержинан используют при лечении трихомониаза, грибковой и бактериальной инфекций урогенитального тракта. Препарат назначают по одной вагинальной таблетке перед сном на 10 дней подряд. Нельзя прекращать лечение даже во время менструации. При подтверждении микозов лечение

продолжают до 20 дней. Перед введением во влагалище таблетку необходимо смочить в воде на 20—30 с. После введения тержинана во влагалище следует лежать 10—15 мин.

*Возможная схема лечения хронического трихомониаза:*

1-й этап. Вобэнзим по 5 драже 3 раза в день за 40 мин до еды. Принимать до окончания 2-го этапа лечения (см. ниже).

Галавит (флакон содержит 100 мг активного вещества). Содержимое 1 флакона развести в 1—2 мл стерильной воды для инъекций. Вводить внутримышечно 1 раз в день по схеме: 1-й день — 200 мг (2 флакона); 2-й день — 100 мг; затем еще 7 инъекций по 100 мг с интервалом в 48 ч (т. е. через день). Если препарат хорошо переносится, то рекомендуется еще 5 инъекций с интервалом в 48 ч.

2-й этап. С 7-го дня лечения принимать тиберал по 1 таблетке (по 0,5 г) 2 раза в день, 10 дней подряд.

Макмирор — по 1 драже (по 0,2 г) 4 раза в день в течение 10 дней одновременно с тибералом.

Поливитамины — прегнавит по 1 драже 1 раз в день во время еды, 30 дней. «Здравушка» (расторопша, гепатопротекторное действие) по 1 капсуле 1 раз в день утром до еды. Курс — до конца 2-го этапа, либо гепасил экспресс (расторопша пятнистая с рибофлавином) по 1 капсуле 1 раз в день в конце еды. Курс — 1 мес.

Ламинолакт — по 3 драже 3 раза в день (разжевывать драже). Принимать 12 дней. Это препарат для восстановления микрофлоры кишечника. Либо линекс — по 1 капсуле 3 раза в день после еды.

Желательно применять мирастамин местно в виде инстилляций (промываний) уретры 3—4 процедуры с интервалом 2—3 дня. Это дезинфицирующий раствор. После введения его в уретру следует подождать 10 мин. При хорошей переносимости препарата пациенту рекомендуется не мочиться 1 ч.

3-й этап. Ламинолакт — по 3 драже 3 раза в день (разжевывать драже). Принимать 12—14 дней. Либо линекс — по 1 капсуле 3 раза в день после еды.

4-й этап. Виферон-3 (ректальные свечи) — по 1 свече 2 раза в день (утром и вечером) ежедневно в течение 10 дней. Затем — через день до окончания 5-го этапа лечения.

Иммунал — по 20 капель 3 раза в день до окончания 5-го этапа лечения. Иммунал улучшает иммунологические показатели.

Секнидазол — по 2,0 г однократно 1 раз в день, принимать в 1, 4 и 8-й дни 4-го этапа лечения.

Макмирор — по 1 драже (по 0,2 г) 4 раза в день в течение 10 дней одновременно с секнидазолом.

Ламинолакт-би по 3 драже 3 раза в день 6 дней подряд.

Поливитамины — прегнавит по 1 драже 1 раз в день во время еды.

Электрофорез с лидазой, 10 процедур (для мужчин, лечение и профилактика простатита).

5-й этап. Ламиналоат по 3 драже 3 раза в день 12—14 дней подряд. Либо бифиформ по 1 таблетке 2 раза в день. Курс 3—4 нед. Через 2 нед. после завершения всего курса терапии проводится контрольное лабораторное обследование на трихомониаз.

## 9.8. Этиотропная терапия хронического уrogenитального хламидиоза

Внедрение в клиническую практику высокочувствительных методов диагностики, изменение биологических свойств возбудителя, сложившаяся в мире эпидемиологическая ситуация позволили в настоящее время отнести хламидии к наиболее часто встречающимся возбудителям ИППП. Так, только в США ежегодно выявляется более 4 млн случаев УГХ. В Санкт-Петербурге за период 1993—1995 гг. зарегистрировано более 25 000 случаев острого и хронического УГХ. По данным Санкт-Петербургского ГорКВД, за последние 10 лет заболеваемость УГХ снизилась с 278 до 177 случаев на 100 000 населения (3-е место в структуре регистрируемой заболеваемости ИППП) (Смирнова Т. С. [и др.], 2005).

При выявлении пациента с УГХ необходима своевременная и адекватная терапия. Важное значение при этом имеет выбор максимально эффективных противомикробных препаратов. Решение данной проблемы в настоящее время осложняется расширением спектра антибиотикоустойчивости хламидий. Уже в 1973 г. Keshishyan H. [et al.] (1973) предупреждали о способности штаммов *C. trachomatis* довольно быстро вырабатывать резистентность к рифампицину. Позже было отмечено наличие устойчивости к эритромицину штаммов хламидий, выделенных от больных.

Мы провели сравнительное изучение клинической эффективности широко используемых противохламидийных химиопрепаратов при лечении больных хроническим УГХ. Исследования проводились под тщательным клинико-лабораторным контролем (до и после лечения), при выборе этиотропной терапии определяли чувствительность возбудителей к противомикробным средствам (Исаков В. А. [и др.], 1998; 2003).

Обследовано 120 человек (60 женщин и 60 мужчин) в возрасте от 19 до 41 года, страдающих хроническим хламидиозом УГТ на протяжении от 1 года до 4 лет. Для лабораторной диагностики хламидийной инфекции использовали классические прямой иммунофлюоресцентный и культуральный методы исследования. При им-



мунофлюоресцентной микроскопии выявляли наличие цитоплазматических включений, морфологические особенности, процент инфицированных клеток в мазках-соскобах из уретры, цервикального канала, шейки матки, прямой кишки.

Культуральные исследования отделяемого из уретры, цервикального канала и сока простаты проводили на культуре клеток L-929 с добавлением циклогексимида. После инкубации в течение 48 ч монослой клеток исследовали иммунофлюоресцентным методом. Для работы использовалась моноклональная противохламидийная сыворотка «Хламоно СКРИН» (производство «Ниармедик»).

Перед началом лечения у всех больных проводилось исследование чувствительности возбудителя к основным препаратам, применяющимся в настоящее время в России. Для этого выделенные от больных штаммы хламидий культивировали в присутствии химиопрепаратов или антибиотиков. Противохламидийные препараты считались эффективными, если они вызывали полное прекращение размножения бактерий (Крылова Т. А., 1998).

102 пациента (85 %) из 120 обследованных больных ранее уже лечились антибиотиками тетрациклиновой группы и макролидами. В 75 (63 %) случаях было рецидивирование УГХ, у 34 (28 %) — повторное инфицирование, у 11 (9 %) больных не удалось установить причину повторного выделения хламидий. У 38 (55 %) из 70 женщин возбудитель выделен из уретры, боковых сводов влагалища, шейки матки и цервикального канала, у 22 (32 %) — из шейки матки, цервикального канала и уретры, у 6 (9 %) женщин хламидии обнаружены только в цервикальном канале и шейке матки.

Лабораторное обследование 50 мужчин дало следующие результаты. В 30 случаях (60 %) хламидии выделены только из уретры, у 12 (25 %) больных — из уретры и секрета простаты, у 5 (10 %) — лишь из секрета предстательной железы, у 2 (5 %) — одновременно из уретры и прямой кишки.

Клинические проявления заболевания были слабо выражены. Так, 56 (80 %) женщин жаловались на различные выделения из половых путей. В то же время у 64 (92 %) больных этой группы при специальном исследовании микрофлоры влагалища отмечено снижение содержания лакто- и бифидумбактерий, дисбактериоз влагалища по типу анаэробного вагиноза. В 29 (42 %) случаях отмечено чувство дискомфорта в области половых органов, у 24 (35 %) женщин выявлена эрозия шейки матки.

Среди 50 мужчин 8 (17 %) человек с хроническим хламидийным уретритом жаловались на чувство дискомфорта в области уретры, у 19 (39 %) человек выявлена гиперемия губок уретры, редкие скудные выделения в виде «утренней капли». Пациенты с хроническим

простатитом жаловались на дискомфорт и тяжесть в области промежности и мошонки. Необходимо подчеркнуть, что бессимптомное течение УГХ опасно в связи с возможностью инфицирования полового партнера, прогрессированием патологических изменений в трубах и яичках (Исаков В. А. [и др.], 1999; Кира Е. Ф. [и др.], 1996).

Терапия хронического УГХ была комплексной и включала антибиотики, к которым были чувствительны возбудители, препараты, повышающие иммунобиологическую резистентность организма, протеолитические ферменты (вобэнзим, вобэ-мугос); местную и симптоматическую терапию, которая проводилась с учетом локализации возбудителя и характера сопутствующей патологии. Считаем, что комплексное лечение УГХ предпочтительнее по сравнению с монотерапией антибактериальными средствами (Глазкова Л. К., Герасимова Н. М., 1996; Исаков В. А. [и др.], 1999; Прохоренков В. И. [и др.], 2002).

Лечение проводилось тремя десятидневными циклами с интервалом в 10 дней и последующим лабораторным контролем через 3 нед., а затем еще дважды с интервалом в 1 мес. Клиническую эффективность оценивали следующим образом: клиническое выздоровление (исчезновение всех исходных симптомов болезни); улучшение состояния, неполное исчезновение всех признаков заболевания; отсутствие эффекта. Бактериологическая эффективность оценивалась по следующим критериям: этиологическое излечение (исчезновение возбудителя); персистирование (переход возбудителя в персистентную форму); отсутствие эффекта (сохранение хламидий в биологически активной форме).

Чувствительность к метациклину и доксициклину была выявлена в 17 и 26 % проб соответственно. Более высокие показатели чувствительности хламидий регистрировались к современным лекарственным препаратам (табл. 85). Так, к кларитромицину были чувствительны 75 % штаммов; реже выявляли хламидии, чувствительные к азитромицину (67 %) и рокситромицину (63 %); значительно реже — к мидекамицину (48 %). Характерно, что 85 больным (71 %) с целью терапии УГХ ранее назначались препараты из группы макролидов, азалидов или тетрациклинов.

Были устойчивы или обладали крайне низкой чувствительностью к исследованным препаратам 18 (15 %) выделенных штаммов хламидий. При этом 14 (80 %) из них оказались чувствительными к рифампицину, 3 (16 %) — к клиндамицину, 15 (85 %) — к комбинации сумамеда (азитромицина) и рифампицина, 9 (50 %) — к сочетанию ломефлоксацина и бисептола.

**Чувствительность штаммов хламидий к химиопрепаратам у больных  
хроническим урогенитальным хламидиозом**

Препараты	Количество чувствительных штаммов хламидий	
	Абс. число	%
<i>Препараты тетрациклинового ряда:</i>		
доксидиклин	31*	26
метациклин	20	17
<i>Макролиды и азалиды:</i>		
кларитромицин (клаксид)	90	75
азитромицин (сумамед)	80	67
рокситромицин (рулид)	75	63
мидекамицин (макропен)	57	48
<i>Фторхинолоны:</i>		
офлоксацин	100	84
ломефлоксацин	90	75
пемфоксацин	72	60

\* Обследовано 120 штаммов хламидий, выделенных от больных.

Клиническое выздоровление отмечено у 115 больных (96 %), улучшение — у остальных пациентов. Этиологическое излечение наступило в 106 случаях (89 %). После проведенного лечения хламидии повторно выделены у 14 больных (11,6 %): у 5 мужчин с простатитом, у 3 — с хроническим уретритом и проктитом и у 4 женщин с эрозиями шейки матки. Обострение хронического УГХ после лечения фторхинолонами перешло в форму персистенции у 6 (5 %) больных. Терапия не имела эффекта у 8 пациентов (6,6 %).

Таким образом, можно считать закономерным увеличение случаев резистентности хламидий к наиболее употребляемым лекарственным препаратам тетрациклинового ряда, макролидам и азалидам, а также фторхинолонам. Настораживает появление полирезистентных штаммов *C. trachomatis* (Делекторский В. В. [и др.], 1996; Кира Е. Ф. [и др.], 1996). Более перспективным в терапии хронического УГХ мы считаем использование антибиотиков из группы макролидов и азалидов (кларитромицина, азитромицина и рокситромицина).

По-видимому, при лечении хронического УГХ фторхинолоны целесообразно чередовать с антибиотиками бактериостатического действия. Показана достаточная активность рифампицина в отношении полирезистентных штаммов хламидий. Однако рифампицин остается высокоэффективным при лечении туберкулеза, в связи с чем его использование в терапии ИППП ограничено.

В заключение следует признать, что даже целенаправленная, а не эмпирическая антихламидийная терапия не позволила достичь этиологической излеченности хронического УГХ у всех больных. Причинами неудач в лечении отдельных больных могут быть очаги инфекции, резистентность (полирезистентность) возбудителя, отсутствие полного совпадения результатов определения чувствительности хламидий к химиопрепаратам *in vitro* и *in vivo*. В то же время целенаправленное клиничко-лабораторное обследование с индивидуальным подбором перспективного антибиотика, использование иммуномодулирующей терапии повышает вероятность клинического и этиологического излечения пациента с хроническим УГХ.

**Лактулозосодержащие пребиотики** как средство профилактики дисбиоза кишечника при длительной антибиотикотерапии рассмотрены рядом авторов (Ермоленко Д. К., Ермоленко Е. И., Исаков В. А., 2007—2008). Широкое использование антибиотиков в клинической практике является мощным фактором, нарушающим естественную микрофлору ЖКТ человека. Особенно остро встает эта проблема при длительном использовании антибактериальных препаратов. Показано, что компенсация в составе микробиоты кишечника, происходящая через 3 дня после начала приема антибактериальных препаратов, продолжается в течение 7 дней даже на фоне введения антибиотиков, затем развивается стойкий дисбиоз (Шендеров Б. А., 1998).

С целью предупреждения патологических сдвигов в микробиоте кишечника на фоне длительной антибиотикотерапии УГХ включили в лечебные программы пребиотики, которые способны оказывать позитивный эффект на организм хозяина, селективно стимулируя рост или метаболическую активность нормальной микрофлоры кишечника (Бондаренко В. М., Грачева Н. М., 2003; Gibson G. R. [et al.], 1995).

Известно, что при использовании пребиотиков создаются условия для роста прежде всего анаэробных молочнокислых бактерий, проявляющих антагонистическую активность по отношению к патогенным микроорганизмам (Бондаренко В. М. [и др.], 2003). Синтетический дисахарид *лактозула* (1,4-β-галактозид-фруктоза) была первым искусственно полученным соединением, внедренным в клиническую практику в качестве бифидогенного фактора (Petuely F., 1957). В системе *in vitro* показано, что условно-патогенные микроорганизмы, такие как *E. coli*, *Clostridium spp.*, а также *Salmonella spp.*, практически не могут метаболизировать лактулозу, и их рост конкурентно тормозится бифидобактериями (Белоусова А. Е., Морозова Н. А., 2007; Hidaka H. [et al.], 1991). Достаточно подробно изучены у волонтеров эффекты действия различных форм лактулозосо-

державших препаратов, в состав которых входит не только лактулоза, но и дополнительные компоненты (энтеросорбент лигнин, галактоза, лактоза).

Методом случайной выборки было отобрано 160 человек до 43 лет, независимо от пола, с впервые выявленным УГХ. Длительность указанного заболевания у 48 пациентов (30 %) составляла от 6 мес. до 1 года (по анамнестическим данным), у остальных 112 (70 %) больных предположительные сроки болезни установить не удалось. Диагноз верифицирован методами ПИФ, культуральным, в ряде случаев дополнительно ПЦР. При выделении культуры *Chlamydia trachomatis* определялась ее чувствительность к антибиотикам. Дополнительным критерием включения больного в протокол являлась доказанная *in vitro* чувствительность возбудителя к кларитромицину. Пациентов со смешанными инфекциями органов УГТ в исследование не включали. До начала и после окончания курса антибиотикотерапии исследовали кишечное содержимое, а клинические проявления дисбактериоза учитывались в соответствии со стандартными требованиями и критериями МЗ РФ (Бондаренко В. М. [и др.], 2003).

Было рандомизировано 4 группы по 40 человек в каждой. Больные каждой группы для лечения хламидиоза в качестве этиотропного средства получали фромилид (брендированный дженерик кларитромицина; КРКА, Словения) в таблетках, покрытых оболочкой, по 250 мг 2 раза в день, 14 дней. Одновременно с приемом антибиотика пациенты получали лактулозу в таблетированной форме («Ликсирь», ОАО «СТИ-МЕД-СОРБ», Россия), сироп лактулозы «Дюфалак» («Солвей Фарма», Германия), препарат «Лактофилтум» («Ликсирь», ОАО «СТИ-МЕД-СОРБ», Россия). Для лечения контрольной группы пациентов использовали только терапию фромилидом (табл. 86). Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы (Microsoft Excel 2003, критерии Стьюдента).

Таблица 86

**Схема терапии урогенитального хламидиоза у больных с использованием различных форм лактулозосодержащих препаратов**

Группа	Особенности терапии (кроме терапии кларитромицином дважды по 250 мг, 14 дней)
1-я (опытная)	300 мг лактулозы в таблетках 2 раза в день
2-я (опытная)	Сироп «Дюфалак» по $\frac{1}{2}$ чайной ложки 2 раза в день (5 мл, содержащих 3,3 г лактулозы, 0,05 г лактозы и 0,09 г галактозы)
3-я (опытная)	«Лактофилтум» (65 % гидролизного лигнина, 20 % лактулоза) по 1 таб. 500 мг 3 раза в день
4-я (контрольная)	Только антибиотикотерапия

Как отмечает О. И. Костюкевич (2007), значительные изменения обычно проявляются после 10 дней антибиотикотерапии. Возникновение нарушений стула в более ранние сроки обусловлено прокинетиическим эффектом, в большинстве случаев не требует отмены препарата.

В проведенном исследовании у большинства пациентов контрольной группы, получавших монотерапию кларитромицином, выявлены клинические симптомы дисбиоза кишечника, которые появились через 10 дней после начала введения антибиотика. Однако дисбиоз был не выраженным и не потребовал прерывания курса лечения. В опытных группах пациентов диспептические проявления, клинические признаки дисбиоза были минимальными, что доказывает эффективность введения пребиотиков как компонента комплексной терапии хламидиоза. Следует отметить, что при использовании препарата «Лактофилтрум» побочные эффекты не были выявлены ни у одного больного. Это может быть связано с присутствием в данном пребиотике дополнительного компонента лигнина, который, как известно, является энтеросорбентом. Лигнин, как и другие пищевые волокна, может связывать в кишечнике желчные кислоты, холестерин и токсические метаболиты, поступающие с пищеварительным соком.

В последнее время выделяют 3 направления коррекции нарушений микробиоценоза кишечника: селективная деконтаминация, заместительная терапия, «стимуляция» штаммов нормальной микрофлоры, с использованием, соответственно, антибиотиков, пробиотиков и пребиотиков (Шендеров Б. А., 1998). Однако для профилактики антибиотикоассоциированных дисбактериозов кишечника имеют значение лишь последние два.

Добиться эффекта пробиотиков на фоне антибиотикотерапии весьма проблематично. Сомнения клиницистов при использовании пробиотиков в терапии дисбактериозов А. И. Парфенов (2004) сводит к трем тезисам:

- 1) кишечная микрофлора не достигает толстого кишечника в количестве, достаточном для проявления терапевтического эффекта;
- 2) пробиотические штаммы плохо приживаются в конкурентной среде патогенных микроорганизмов и не достигают своей ниши на эпителиальном слое;
- 3) видовой состав внедряемой с помощью пробиотиков микрофлоры не воспроизводит всего видового многообразия нормальной микрофлоры, подавленной при дисбактериозе.

Схожей точки зрения придерживаются и другие авторы (D'Aimmo M. R. [et al.], 2006), подчеркивающие, что живая пробиотическая культура выживает в кишечнике человека в количестве до 10 % при-

нятой дозы и способствует лишь в какой-то мере поддерживать физиологическую функцию микрофлоры.

Доказательство способности пребиотиков предотвращать развитие дисбиоза кишечника при длительной антибиотикотерапии наиболее достоверно при анализе состава микробиоты кишечника больных. Проведенные исследования показали, что использование даже такого щадящего для микробиологии кишечника человека макролидного антибиотика, как кларитромицин, приводит к статистически значимому снижению количества основных представителей облигатной микрофлоры (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*), в том числе у контингента больных с неотягощенным гастроэнтерологическим анамнезом (табл. 87). Включение в комплексную терапию лактулозосодержащих пребиотиков позволяет минимизировать эти изменения в микробиоте, причем в наибольшей степени среди больных 1-й и 2-й групп, получавших только лактулозу или в сочетании с лактозой и галактозой. При оценке результативности применения лактулозы просматривается дозозависимый эффект. Так, у больных 2-й группы, получавших пребиотик в суточной дозе 3,0 г, отмечена тенденция к меньшей потере лактобацилл, чем в 1-й группе, где его суточная доза составила 600 мг. Существенных различий в количественном содержании представителей облигатной микрофлоры кишечника в экспериментальных группах не наблюдалось, что может быть связано с лакто- и бифидогенным эффектами используемого пребиотика. Несомненно в большей степени был выражен бифидогенный эффект, что подтверждают данные, полученные ранее, и может быть связано с активной продукцией этими бактериями  $\beta$ -гликозидаз (Маевская М. В., 2000).

Таблица 87

**Содержание различных представителей микробиоценоза кишечника у больных урогенитальным хламидиозом до и после терапии кларитромицином**

Название бактерий	Контрольная группа (n = 40)		Экспериментальные группы (n = 120, среднее значение)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,6 ± 0,78	3,7 ± 0,47*	5,99 ± 0,87	5,33 ± 0,91
<i>Bifidobacterium spp.</i>	7,3 ± 0,84	5,9 ± 0,55*	7,22 ± 0,58	6,89 ± 0,69
<i>Escherichia coli</i>	6,98 ± 1,03	7,08 ± 0,68	7,15 ± 0,73	7,27 ± 0,59
<i>Enterococcus spp.</i>	5,81 ± 1,3	4,4 ± 0,88	5,02 ± 0,63	5,03 ± 0,82

\* Достоверные различия,  $p < 0,01$ .



Также подтверждены способность стимулировать рост лактобацилл и сравнительно редко выявляемая тенденция к стабилизации числа кишечных энтерококков (Clausen M. R. [et al.], 1999). По-видимому, это связано с тем, что рассматриваемые сахаролитические бактерии используют лактулозу в качестве пищевого субстрата (Мавевская М. В., 2000). Ранее стимулирующее действие на молочнокислую флору ЖКТ было отмечено при длительном введении дюфалака здоровым волонтерам (Белоусова А. Е., Морозова Н. А., 2007). Обращало на себя внимание то, что количество эшерихий, относящихся к «протеолитическим бактериям», практически не изменялось. Отсутствие существенных колебаний в содержании *Escherichia coli* в кишечнике больных с УГХ на фоне антибиотикотерапии во всех рассматриваемых группах, а также тенденция к снижению количества энтерококков, бифидобактерий и лактобацилл, по-видимому, может быть обусловлено особенностями спектра действия кларитромицина. Этот препарат, как и другие макролиды, оказывает более эффективное действие на грамположительные бактерии.

Таким образом, результаты исследования подтвердили целесообразность совместного использования пребиотических лактулозосодержащих препаратов (лактулоза, лактофилтрум, дюфалак) в фармакологической композиции с макролидным антибиотиком кларитромицином. Не выявлено существенных различий в активности использованных пребиотиков. Применение лактулозосодержащих препаратов при антибиотикотерапии УГХ обеспечивает стабильность микробиоценоза кишечника, в частности, способствует сохранению количественного содержания лактобацилл, бифидобактерий и энтерококков.

## Литература

Белоусова Т. А. Дерматокосметологические аспекты герпесвирусной инфекции // Эксперим. и клин. дерматокосметология. — 2006. — № 2. — С. 56—61.

Брызжикова Т. С., Исаков В. А., Юрлова Т. И., Головина А. К. Варьирующая чувствительность клинических изолятов вируса простого герпеса разных лет выделения к ацикловиру // Вестник РАМН. — 1995. — № 9. — С. 12—15.

Гейниц А. В., Данилин Н. А., Доронин В. А. Лазерная дермабразия при лечении дефектов кожи в амбулаторных условиях // Эксперим. и клин. дерматокосметология. — 2003. — № 1. — С. 27—31.

Гомберг М. А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. — М., 2008. — 13 с.

Дерматовенерология / под ред. А. А. Кубановой. — М. : ДЭКС-Пресс, 2007. — 300 с.

Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем / под ред. К. Рэдклифа, проф. В. П. Адаскевича. — М. : Медицинская литература, 2006. — 264 с.

Ермоленко Д. К., Ермоленко Е. И., Исаков В. А. Лактулозосодержащие пребиотики как средство профилактики дисбиоза кишечника при длительной антибиотикотерапии // Вестник Санкт-Петербургского университета. — Сер. II (Медицина). — Вып. 4. — 2008. — С. 109—118.

Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 356 с.

Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях : руководство для врачей. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 363 с.

Ершов Ф. И., Исаков В. А., Беккер Г. П. [и др.]. Применение Аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций : руководство для врачей. — М. : СПб, 2008. — 115 с.

Иванова В. В., Шилова И. В., Симованьян Э. Н. [и др.]. Новые данные об инфекционном мононуклеозе // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 6. — С. 44—51.

Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 303 с.

Исаков В. А., Рыбалкин С. Б. Герпесвирусная инфекция // Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях / Ершов Ф. И., Романцов М. Г. : руководство для врачей. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 164—214.

Исаков В. А., Куляшова Л. Б., Березина Л. А. [и др.]. Этиологическая роль хламидий при заболеваниях репродуктивной сферы (аналитический обзор). — СПб., 2007. — 56 с.

Исаков В. А., Корягин В. Н., Беккер Г. П. [и др.]. Использование аллокина-альфа в терапии простого и опоясывающего герпеса // 75 лет кафедре инфекционных болезней РМАПО. — М., 2008. — С. 95—97.

Исаков В. А., Коваленко А. Л., Мартынова О. В. [и др.]. Эффективность цитофлавина в терапии энцефалопатий у больных нейротрофическими инфекциями // Антибиотики и химиотерапия. — 2010. — Т. 55. — № 1—2. — С. 36—41.

Исаков В. А., Ермоленко Д. К. Герпесвирусные инфекции человека // Руководство по инфекционным болезням. — Кн. 2 / под ред. акад. РАМН, проф. Ю. В. Лобзина, проф. К. В. Жданова. — 4-е изд., доп. и перераб. — СПб. : Фолиант, 2011. — С. 272—321.

Исаков В. А., Закревская А. В. Герпесвирусы // Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство. — Т. 2 / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 680—691.

Казанцев А. П., Матковский В. С. Справочник по инфекционным болезням. — М. : СПб., 1986. — 320 с.

Камгатнов П. Р. Лечебная тактика у больных с нейропатическим болевым синдромом : справочник поликлинического врача. — 2007. — № 2. — С. 3—6.

Каражас Н. В., Малышев Н. А., Рыбалкина Т. Н. [и др.]. Герпесвирусная инфекция : методические рекомендации. — М., 2007. — 120 с.

Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громыко Ю. Н. Менингиты и энцефалиты. — СПб. : Фолиант, 2001. — 123 с.

Лушкова И. П. Генитальный герпес и носительство антигенов главного комплекса гистосовместимости класса 1 : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 23 с.

Львов Д. К., Баринский И. Ф., Лазаренко А. А. [и др.]. Иммунизация вакциной (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов : методические рекомендации (МР 3.3.3.0002—10). — М., 2010. — 12 с.

Малиновская В. В., Деленян Н. В., Ариненко Р. Ю. [и др.]. Виферон : руководство для врачей. — М., 2006. — 56 с.

Мартынова О. В., Исаков В. А., Брыжахин Г. Г. [и др.]. Использование современных цитопротекторов в лечении и реабилитации больных, перенесших нейроинфекции // Клин. медицина. Вopr. клиники, диагностики, профилактики и лечения. — Т. 13. — В. Новгород — Алматы. — 2006. — С. 102—106.

Марзенко Л. А., Лушкова И. П. Дифференцированная тактика ведения больных с генитальным герпесом // Consilium medicum. Гинекология. — 2005. — Т. 7 (№ 3). — С. 1—11.

Мологков А. В., Казанцева И. А., Гурцевиг В. Э. Саркома Капоши. — М. : БИНОМ, 2002. — 144 с.

Панова О. С. Современная косметология — проблемы, поиски, решения // Эксперим. и клин. дерматокосметология. — 2003. — № 1. — С. 2—5.

Рахманова А. Г., Пригожина В. К., Неверов В. А. Инфекционные болезни : руководство для врачей общей практики. — М. : СПб., 1995. — 302 с.

Сергиенко Д. А., Бельская Г. Н., Макарова Л. Д. [и др.]. Постгерпетическая невралгия // Акт. вопросы герпесвирусных инфекций. — Челябинск. — 2008. — С. 43—46.

Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 3. — С. 75—81.

Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология : руководство для врачей. — М. : Медицинское информационное агенство, 2006. — 632 с.

Степанова Е. В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция : учебно-методическое пособие для врачей. — СПб., 2009. — 59 с.

Степанова Е. В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. — Ч. 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2009. — Т. 1. — № 2. — С. 16—30.

Степанова Е. В., Пантелеева О. В., Рассохин В. В. [и др.]. Гнойно-септические и оппортунистические заболевания при ВИЧ-инфекции // Вестник гематологии. — Т. 6. — № 1. — 2010. — С. 64—65.

Туркин В. В. Металлосвязывающие белки в системе факторов неспецифической резистентности у детей : автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 1994. — 45 с.

Халдин А. А., Самгин М. А., Львов А. Н. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике // Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прил.: Герпес). — 2008. — № 1. — С. 21—25.

Халдина М. В., Черкасова М. В. Проблема простого герпеса и дерматопигментирование // Эстетическая медицина. — 2005. — Т. 4. — № 2. — С. 163–166.

Цилинский Я. Я. Популяционная структура и эволюция вирусов. — М., 1988.

Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / под ред. А. Н. Беловой, О. Н. Щепетовой. — М. : Антидор, 2002. — С. 205–224.

Шперлинг Н. В., Венгеровский А. И., Зуев А. В. Терапевтическая эффективность, особенности действия препаратов интерферона и их индукторов при урогенитальных инфекциях : лекция для врачей. — СПб. ; Томск : Тактик-Студио, 2009. — 50 с.

Шперлинг Н. В., Венгеровский А. И., Шперлинг И. А. Применение циклоферона при генитальном герпесе. — СПб. : Тактик-Студио, 2010. — 68 с.

Ющук Н. Д., Степанченко А. В., Деконенко Е. П. Поражения нервной системы при герпетических инфекциях. — М. : ПРОФИЛЬ, 2005. — 95 с.

Attal N., Crucci G., Haanraa M. [et al.]. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // Europ. J. Neurol. — 2006. — Vol. 13. — P. 1153–1169.

Global Strategies to Prevent Herpes Zoster and its Associated Complications // HERPES. The Journal of IHMF. — Vol. 14, Suppl. 2, September 2007.

Jung B. F., Jonson R. W., Griffin D. R. [et al.]. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with Herpes zoster // Neurology. — 2004. — Vol. 352. — P. 2266–2267.

Patel R., Boselli F., Cairo I. [et al.]. Patients' perspectives on the burden of recurrent genital herpes // Int. J. STD AIDS. — 2001, Oct. 12 (10). — P. 640–645.

## Глава 10

# СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

## 10.1. Препараты системной энзимотерапии

В клинической практике используется большое количество групп лекарственных препаратов, обладающих широким спектром фармакологического действия. При этом особенно необходимы препараты, которые были бы высокоэффективными при лечении больных с различными заболеваниями, обладали незначительным спектром побочных эффектов и легко переносились при длительном приеме. Весьма перспективной в решении данной проблемы является системная энзимотерапия (СЭТ). Следует отметить, что препара-

ты СЭТ более 50 лет успешно используются в клинической практике, а с 1994 г. они зарегистрированы в России.

Метод СЭТ основан на кооперативном терапевтическом взаимодействии целенаправленно составленных смесей высокоактивных гидролитических ферментов растительного и животного происхождения. Протеолитические ферменты, являющиеся основной составной частью препаратов СЭТ, относятся к классу гидролаз. Влияя на основные патофизиологические процессы в организме, препараты СЭТ (протеазы) оказывают противовоспалительное, противоотечное, фибринолитическое, иммуномодулирующее и вторично анальгезирующее действие (Насонова В. А. [и др.], 2003; Репина М. А., Кнорринг Г. Ю., 2002; Стернин Ю. И., Михайлов И. Б., 2010). Успех применения в Германии препарата Вобэнзим способствовал созданию других препаратов СЭТ — Флогэнзима и Вобэ-Мугоса Е. Все они официально зарегистрированы в РФ в качестве лекарственных средств, имеют регистрационный номер, выданный Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор). Для лечения в практической деятельности врача используют следующие сертифицированные энзимные препараты:

- Вобэнзим («Mucos Pharma», Gmbh & Co, Германия; регистрационный номер П № 011530/01 от 15.04.2005);
- Флогэнзим («Mucos Pharma», Gmbh & Co, Германия; регистрационный номер П № 012753/01 от 29.12.2006);
- Вобэ-Мугос Е («Mucos Pharma», Gmbh & Co, Германия; регистрационный номер П № 15522/01 от 09.02.2009).

Представленные в табл. 88 данные наглядно демонстрируют общность и вполне определенные различия энзимного состава указанных препаратов. Полиферментные препараты, используемые для СЭТ, выпускаются в таблетках, покрытых защитной оболочкой, которая резистентна к желудочному соку и растворяется только в кишечнике. Благодаря этому не происходит разрушения и инактивации энзимов под действием желудочного сока, осуществляется целенаправленная транспортировка энзимов в тонкий кишечник.

**Фармакокинетика препаратов СЭТ** является сложным процессом, имеющим несколько этапов:

*Прием препарата → транспорт энзимов в тонкий кишечник → всасывание в кишечнике → соединение с транспортными белками крови → доставка к мишени → высвобождение → развитие терапевтического эффекта.*

Оставшаяся в кишечнике часть энзимов улучшает процессы пищеварения и позитивно влияет на микрофлору и экологию кишечника, а также снижает антигенную нагрузку.

Состав препаратов Вобэнзим, Флогэнзим и Вобэ-Мугос Е

Вещество	Содержание энзимов		
	Вобэнзим	Флогэнзим	Вобэ-Мугос Е
Бромелаин	225 F. I. P. Ед	450 F. I. P. Ед	—
Папаин	90 F. I. P. Ед	—	100 мг
Трипсин	360 F. I. P. Ед	1440 F. I. P. Ед	40 мг
Химотрипсин	300 F. I. P. Ед	—	40 мг
Панкреатин	345 Р. Е. Р. Ед	—	—
Амилаза	50 F. I. P. Ед	—	—
Липаза	34 F. I. P. Ед	—	—
Рутин	50 мг	100 мг	—

*Примечание.* F. I. P. Ед — единицы Federation International Pharmaceutical; Р. Е. Р. Ед — протеолитические единицы Европейской Фармакопеи.

Энзимы представляют собой макромолекулы. Абсорбция из кишечника лекарственных препаратов может осуществляться с помощью различных механизмов:

- 1) пассивная диффузия через мембрану клетки;
- 2) фильтрация через белковые (гидрофильные) поры мембраны;
- 3) активный транспорт с помощью специфических транспортных систем клеточной мембраны;
- 4) пиноцитоз;
- 5) эндоцитоз через М-клетки кишечника (важнейший механизм абсорбции).

Эти специфические клетки тонкой кишки (специфические энтероциты) содержат микроворсины, тесно связанные с ИКК организма: в базальной части энтероцитов и между ними находятся Т-лимфоциты, а под эпителием кишки расположены макрофаги и В-лимфоциты. Поэтому специфические энтероциты не только обеспечивают транспорт макромолекул, но и контролируют поступление макромолекулярных комплексов с чужеродными для организма АГ-свойствами. Такой механизм абсорбции с осуществлением «пограничного контроля» компонентов, поступающих в сосудистую систему организма, представляет собой *первую линию защиты* от АГ-интервенции из тонкой кишки (Стернин Ю. И., Михайлов И. Б., 2010).

Основными путями всасывания компонентов препаратов СЭТ являются следующие:

- рецептор-опосредованный пиноцитоз;
- пиноцитоз в отсутствие специфических рецепторов к молекулам;
- эндоцитоз через М-клетки кишечника;
- парацеллюлярная диффузия;
- персорбция.

В системный кровоток попадает лишь часть перорально введенной дозы препарата. В конечном итоге образуется комплекс  **$\alpha$ -2-макроглобулин-протеаза**, который мигрирует в органы и ткани, где оказывает лечебное действие, которое реализуется через влияние на воспалительный процесс, иммунитет, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

## 10.2. Фармакологические свойства препаратов системной энзимотерапии

**Особенности** препаратов СЭТ как **ферментных** средств:

- высокая концентрация натуральных энзимов растительного и животного происхождения;
- высокая активность энзимов;
- стабильная активность энзимов;
- эффективная комбинация энзимов;
- кишечнорастворимая оболочка драже;
- особенности приема;
- системное действие препаратов.

**Основные терапевтические действия (эффекты):**

1. Противовоспалительный (оптимизация течения воспалительного процесса):
  - противоотечный;
  - вторично-аналгезирующий.
2. Иммуномодулирующий.
3. Тромбо- и фибринолитический, антиагрегантный.
4. Увеличение эффективности антибиотикотерапии, пролонгированный противовирусный эффект.
5. Уменьшение побочных эффектов антибиотикотерапии заместительной гормональной терапии, химио- и лучевой терапии.

*Противовоспалительное действие:*

- улучшение реологии и микроциркуляции;
- антикининовое действие;
- снижение отека тканей;
- активация фагоцитоза;
- активация фибринолиза;
- расщепление и элиминация тканевого детрита из очага воспаления.

*Фибринолитическое действие:*

- растворение фибриновых сгустков (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, или ДВС-синдром, тромбоз);
- повышение собственного фибринолитического потенциала (при остром и хроническом воспалении);



- санация гнойных очагов, улучшение доступа антибиотиков;
- рассасывание гематом, предупреждение образования спаек.

*Антиагрегантное действие:*

- улучшение волеимических свойств крови;
- улучшение микроциркуляции;
- уменьшение пристеночного стояния форменных элементов крови;

- улучшение пластических свойств эритроцитов — деформабельность;

- нормализация числа нормальных тромбоцитов и уменьшение числа активированных форм тромбоцитов;

- дезагрегация тромбоцитов и эритроцитов;

- предотвращение образования микротромбов.

*Иммуномодулирующее действие:*

- повышение активности естественных киллерных клеток, или естественных киллеров (ЕК);

- расщепление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);

- «вымывание» мембранных депозитов иммунных комплексов (ИК) из тканей;

- модуляция продукции провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF-α);

- иммуномодулирующий эффект на уровне Т-клеточного звена иммунитета;

- ингибирование экспрессии различных классов адгезивных молекул (ICAM-1, селектины, LFA).

**Основные эффекты системной энзимотерапии в отношении иммунной системы:**

- стимуляция моноцитов-макрофагов, ЕК, цитотоксических Т-лимфоцитов и их специфической активности;

- регуляция уровня цитокинов;

- снижение концентрации патогенных иммунных комплексов (повышение клиренса, усиление фагоцитоза, мобилизация тканевых и мембранных депозитов ИК);

- регуляция уровня адгезивных молекул.

Вобэнзим представляет собой комбинацию высокоактивных протеолитических энзимов (протеаз) растительного и животного происхождения, проявляющих стабильную фармакологическую активность. В комбинации энзимы имеют плеiotропное (множественное) действие, оказывая разнообразные эффекты на органы-мишени и биохимические процессы. Важной способностью иммобилизованных эндогенными антипротеазами энзимов препарата является возможность перемещаться в сосудистом русле и присутствовать в различных органах и тканях, что имеет важное терапевтическое значение.

ние при системных воспалительных процессах и поражениях. В препарате реализована способность энзимов к кооперации и синергизму, за счет чего усиливается и взаимодополняется их действие.

Поступая в организм, драже препарата, покрытые защитной кислотоустойчивой оболочкой, проходят транзитрно верхние отделы желудочно-кишечного тракта, не участвуя в пищеварении и не травмируя желудок. Защитная оболочка драже растворяется в тонком отделе кишечника, и энзимы взаимодействуют с М-клетками энтероцитов кишечника. Часть протеолитических энзимов переносится из просвета кишки путем резорбции интактных молекул (эндоцитоз, пиноцитоз) и образует комплексы с транспортными белками крови антипротеазами ( $\alpha$ -2-макроглобулин и  $\alpha$ -1-антитрипсин). При соединении с антипротеазами протеолитические энзимы изменяют конформационную структуру транспортных макромолекул, вследствие чего антипротеазы переходят в активную форму.

Образование комплекса «протеаза — антипротеаза» позволяет замедлить выведение экзогенных протеолитических энзимов препарата из организма и увеличить время их циркуляции в кровотоке. В комплексе не происходит необратимой инактивации энзимов, они сохраняют свою активность и реакционную способность по отношению к некоторым специфическим субстратам.

Антипротеаза ( $\alpha$ -2-макроглобулин) маскирует антигенные детерминанты макромолекул протеаз препарата, что обеспечивает перемещение энзимов по сосудистому руслу без возникновения аллергической реакции иммунной системы и их доставку в отдаленные участки к очагу воспаления, независимо от локализации патологического процесса в организме.

Под воздействием энзимов активированная форма  $\alpha$ -2-макроглобулина приобретает способность регулировать уровень провоспалительных цитокинов и факторов роста, осуществляя их сорбцию, транспортировку и клиренс. Таким образом, энзимы препарата опосредованно, через активацию эндогенных антипротеаз, могут регулировать переход провоспалительного иммунного ответа в противовоспалительный. Протеолитические энзимы прерывают патологический каскад воспаления и предупреждают переход воспалительного процесса в хроническую стадию.

Активированные антипротеазы регулируют уровень трансформирующего фактора роста бета (ТФР- $\beta$ ) в циркуляторном русле за счет его сорбции и элиминации. ТФР- $\beta$  имеет аутокринную регуляцию и отвечает за фиброз и замещение поврежденных участков органов соединительной тканью. Энзимы препарата, опосредованно через антипротеазы, снижают уровень ТФР- $\beta$ , таким образом регулируя репаративные процессы, рост соединительной ткани и форми-

рование физиологического рубца, предупреждая при этом образование келоидного рубца и развитие спаечной болезни.

Часть протеолитических энзимов препарата, оставшаяся в тонкой кишке, вступает в реакции пищеварения, улучшает расщепление белков, жиров и других субстратов, а также способствует восстановлению экологии кишечника и микробного равновесия между аутохтонной (родственной) и условно-патогенной микрофлорой.

Энзимы препарата оказывают положительное воздействие на ход воспалительного процесса, ограничивают патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, восстанавливая иммунологическую реактивность организма. Энзимы препарата ускоряют распад медиаторов воспаления, осуществляют стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, ЕК и активизируют противоопухолевый иммунитет. Препарат снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) и способствует повышению продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), регулирует уровень иммуноглобулинов и антител, таким образом оказывая многосторонний иммуномодулирующий эффект, повышая активность фагоцитов и стимулируя интерферогенез.

Под воздействием протеаз препарата происходит снижение количества циркулирующих иммунных комплексов (антиген—антитело) и мембранных депозитов иммунных комплексов с ускорением их выведения (элиминации) из тканей.

Препарат уменьшает инфильтрацию интерстиция плазматическими белками, повышает элиминацию белкового детрита (клеточных отломков) и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряет лизис токсических продуктов и некротизированных тканей.

Энзимы препарата оптимизируют физиологическое течение репаративных процессов, ускоряют рассасывание гематом и отеков, нормализуют проницаемость стенок сосудов, улучшают микроциркуляцию и трофические процессы в зоне повреждения тканей, ускоряя заживление и выздоровление.

Вобэнзим снижает концентрацию тромбксана и агрегацию (слипание) тромбоцитов, уменьшает экспрессию адгезивных молекул и адгезию клеток крови на эндотелии, повышает способность эритроцитов изменять свою форму (деформабельность), улучшая их пластичность и способность доставлять кислород в ткани. Препарат активизирует противосвертывающую систему крови, восстанавливает число дискоцитов, уменьшает число активированных форм тромбоцитов, снижает общее количество микроагрегатов тромбоцитов, нормализует вязкость крови, улучшая реологические свойства крови и микроциркуляцию. Протеолитические энзимы повышают фибри-

нолитическую активность плазмы, снабжение тканей кислородом, улучшают обмен веществ.

Препарат снижает риск развития побочных эффектов, связанных с приемом гормональных препаратов (гиперкоагуляция, активация тромбоцитов, тромбообразование, сгущение крови).

Вобэнзим оказывает выраженный антиоксидантный эффект, уменьшает перекисное окисление липидов, нормализует липидный обмен. Протеолитические ферменты препарата снижают уровень эндогенного холестерина, повышают содержание липопротеинов высокой плотности, снижают уровень липопротеинов низкой плотности, проявляя атерогенное действие. Препарат улучшает обмен полиненасыщенных жирных кислот, повышает антиоксидантную активность плазмы, снижает оксидативный стресс.

В последние годы возрос интерес к кооперативным системам, которые образуют бактерии в естественных условиях существования, включая организм человека. Кооперация бактерий сопровождается формированием микробных сообществ — биопленок, общим свойством которых является их относительная изолированность от внешней среды (Тец В. В., 1998). В составе биопленок бактерии становятся менее доступными для действия различных внешних факторов, включая антибиотики (Тец В. В., Заславская Н. В., 2000). Доказано, что микроорганизмы быстрее эволюционируют в своей устойчивости к антибиотикам, чем человечество изобретает новые антибиотики. Отсюда возникает стремление ученых найти препараты, усиливающие действие антибиотиков и одновременно уменьшающие побочные эффекты.

Изучение особенностей действия экзогенных ферментов на микробные сообщества и выживаемость бактерий в биопленках в присутствии антибиотиков показало, что ферменты вызывают образование биопленок с измененными свойствами, что проявляется их непродолжительной «жизнью» и сравнительно быстрым исчезновением. Угнетение образования биопленок бактерий имело дозозависимый характер. Ферменты (вобэнзим, папаин) способствуют снижению выживаемости бактерий в присутствии антибиотиков в 1000 раз, только антибиотики — в 100 раз. Поскольку сами ферменты не обладают токсическим действием на различные микроорганизмы и действуют после адгезии бактерий, можно предполагать, что они разрушают определенные белки, необходимые для колонизации и образования биопленки (Тец В. В. [и др.], 2004).

Таким образом, протеолитические ферменты препарата прерывают коммуникации и межклеточное взаимодействие между бактериями, нарушают рост микробных колоний (*in vitro*). Ферменты улучшают проникновение антибиотиков в микробные сообщества (биоплен-

ки), повышая эффективность антибиотикотерапии. Протеазы препарата обладают важным свойством прерывать передачу факторов резистентности к антибиотикам между бактериями в микробных колониях, снижая при этом риск развития устойчивости (резистентности) к антибиотикам.

Энзимы препарата Вобэнзим снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии (дисбиоз, синдром раздраженного кишечника) за счет улучшения переваривания пищи, расщепления субстратов, нормализации микрофлоры и восстановления эндозологии кишечника.

Вобэнзим активизирует естественные механизмы неспецифической защиты, увеличивает выработку интерферонов, иммуноглобулина А, таким образом реализуя противовирусное и противомикробное действие.

Широкое применение комплексной терапии инфекционных заболеваний сопровождалось поиском и внедрением в практику вспомогательных средств обеспечения и усиления основного лечения, так называемой *сервис-терапии* (терапии усиления) и *бустер-терапии* (терапии сопровождения). Для этих целей в терапии широкого круга заболеваний с успехом применяются препараты СЭТ (Вобэнзим, Флогэнзим, Вобэ-Мугос М), которые обладают полифункциональными свойствами.

Основные механизмы интегрального клинического потенцирования действия этиотропных средств — *бустер-эффекты*, которые заключаются в следующем (Кнорринг Г. Ю., Ремезов А. П., 2004):

- 1) совершенствование условий доставки этиотропных препаратов вследствие улучшения всасывания и микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления, конкурентного взаимодействия с транспортными белками крови ( $\alpha$ -2-макроглобулином и пр.), а также усиления некролиза, расщепления детрита в очаге воспаления (т. е. санации в очаге воспаления), изменения свойств клеточных мембран клетки-хозяина и возбудителя;

- 2) рост доступности рецепторного аппарата клетки-носителя и возбудителя (важно для некоторых противовирусных средств);

- 3) повышение степени проницаемости биопленок микробных колоний (*bio-films*) для антибактериальных препаратов (Тец В. В. [и др.], 2004);

- 4) снижение кислотности среды в очаге воспаления, особенно в полостях, создание более благоприятных условий для работы антибиотиков.

*Сервис-эффекты* — это уменьшение выраженности побочных действий этиотропных препаратов, их токсичности, гепатопротекция, сокращение частоты и/или выраженности флатуленции, метео-

ризма, тошноты, болей в животе, диареи, кожного зуда, фотодерматита и других эссенциальных побочных эффектов антибиотикотерапии (Ремезов А. П., Кнорринг Г. Ю., 2003; Стернин Ю. И., Михайлов И. Б., 2010).

Важным основанием для включения СЭТ в терапию инфекционных болезней является, кроме известной способности повышать концентрацию антибиотиков в крови (на 20—40 % в очаге воспаления), неспецифическое опосредованное влияние протеолитических энзимов на процессы всасывания и, возможно, транспорт антибиотиков, на концентрации и, в итоге, клинический эффект применения антибиотикотерапии. Такой эффект протеиназ можно объяснить тем, что они увеличивают интенсивность всасывания антибиотиков и облегчают их проникновение в труднодоступные области организма, к которым относятся ткани и органы репродуктивной системы мужчин и женщин. Существенными оказались положительное влияние энзимов на иммунную систему, а также свойства препаратов СЭТ снижать перекисное окисление липидов и протеинов, уменьшать побочные эффекты антибактериальной терапии, в том числе явления дисбиоза (Кнорринг Г. Ю., Ремезов А. П., 2004).

Одним из механизмов устранения патологически высоких концентраций медиаторов воспаления и цитокинов является их прямое гидролитическое расщепление. Из сказанного следует, что при развитии острой патологии вирусного генеза вмешательство в инфекционно-воспалительный процесс с помощью экзогенных ингибиторов протеолиза несет две функциональные нагрузки — уменьшение инфекционности внеклеточного вируса и предохранение органов и тканей от деструктивного воздействия избыточного количества эндогенных протеиназ. Это послужило основанием для применения препаратов СЭТ в терапии острых и хронических воспалительных заболеваний, вирусных и бактериальных инфекций (в том числе кожи и слизистых оболочек), в связи с чем мы рекомендуем начинать терапию вирусно-бактериальных инфекций с курса препаратов СЭТ и иммуотропных средств, что будет служить своеобразной важной основой (премедикацией) для последующей антибактериальной и патогенетической терапии.

### **10.3. Показания и противопоказания к применению системной энзимотерапии**

Препараты СЭТ применяются как составная часть *комплексной терапии* заболеваний.

## ***Показания к применению препарата Вобэнзим***

**Ангиология:** тромбозы, тромбозы, лечение посттромботической болезни и острых тромбозов поверхностных вен, эндартериита и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, профилактика рецидивирующих флебитов, лимфатический отек.

**Гастроэнтерология:** хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, гепатит, дисбиоз.

**Гинекология:** острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания гениталий: сальпингоофорит, эндометрит, цервицит, вульвовагинит; ИППП. В комплексе с антибиотиками: хламидиоз, уреаплазма, микоплазма; мастопатия, снижение частоты и выраженности побочных эффектов заместительной гормональной терапии; комплексная терапия гестоза и невынашивания беременности со 2-го и 3-го триместра.

**Дерматология:** атопический дерматит, угревая болезнь, зудящие дерматозы.

**Кардиология:** стенокардия напряжения, подострая стадия инфаркта миокарда (для улучшения реологических свойств крови и трофических процессов миокарда).

**Неврология:** рассеянный склероз, хронические нарушения мозгового кровообращения.

**Нефрология:** пиелонефрит, гломерулонефрит.

**Онкология:** улучшение переносимости химио- и лучевой терапии и снижение риска развития сопутствующих инфекционных осложнений.

**Оториноларингология:** гайморит, синусит, отит, ларингит.

**Офтальмология:** увеит, иридоциклит, гемофтальм, диабетическая ретинопатия, глаукома, офтальмохирургия, профилактика осложнений после операций.

**Педиатрия:** атопический дерматит, инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей (воспаление верхних и нижних дыхательных путей, пневмония), профилактика и лечение послеоперационных осложнений (нагноение и местный отек, плохое заживление ран, спаечная болезнь).

**Пульмонология:** бронхит, трахеобронхит, обструктивный бронхит, пневмония, туберкулез.

**Ревматология:** ревматоидный артрит, реактивный артрит, остеоартроз, ювенильный ревматоидный артрит.

**Стоматология:** инфекционно-воспалительные заболевания полости рта.

**Травматология:** травмы, переломы, дисторсии, повреждения связочного аппарата, ушибы, хронические посттравматические процессы, воспаления мягких тканей, ожоги, травмы в спортивной медицине.



*Урология:* цистит, цистопиелит, простатит, ИППП (в комплексе с антибиотиками).

*Хирургия:* профилактика послеоперационных осложнений (воспалений, тромбозов, отеков), посттравматических и лимфатических отеков; пластические и реконструктивные операции.

*Эндокринология:* диабетическая ангиопатия, диабетическая ретинопатия, аутоиммунный тиреоидит.

*Профилактика:*

— срыва адаптации и акклиматизации, постстрессорных нарушений;

— нарушений микроциркуляции, сосудистых катастроф;

— развития вирусных инфекций и их осложнений;

— развития спаечной болезни и келоидного рубца в послеоперационном периоде;

— побочных эффектов заместительной гормональной терапии;

— дисбиотических нарушений при антибактериальной терапии.

*Применение при беременности и лактации.* Беременность и лактация не являются противопоказаниями для применения препарата. Беременным женщинам препарат рекомендуется применять как составную часть комплексной терапии гестоза и невынашивания со второго триместра беременности. Дозировку и длительность применения препарата беременным рекомендуется согласовывать с врачом.

### ***Показания для применения препарата Флогэнзим***

*Хирургия:* в комплексной терапии послеоперационных осложнений, в стоматологии и при пластических операциях (нагноение, тромбозы, спайки); в целях профилактики спаечной болезни, лимфатических отеков и микроциркуляторных расстройств, ожогов.

*Травматология:* в комплексной терапии повреждений сухожилий и связок, спортивных травм.

*Ангиология:* в комплексной терапии острых тромбозов глубоких вен, тромбофлебитов поверхностных вен, посттромботической болезни, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и других хронических артериопатий.

*Урология:* в комплексной терапии острых и хронических воспалений мочевого тракта: цистит, уретрит, цистопиелит, простатит.

*Гинекология:* в комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (аднексит, сальпингоофорит); сосудистых осложнений климактерического периода. Для снижения частоты и выраженности осложнений заместительной гормональной терапии.

*Кардиология:* в комплексной терапии ишемической болезни сердца, профилактике приступов стенокардии.

*Гастроэнтерология:* в комплексной терапии гепатитов.

*Ревматология:* в комплексной терапии ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, реактивных артритов, ревматического поражения мягких тканей.

### ***Показания для применения препарата Вобэ-Мугос Е***

Лечение герпетических инфекций: опоясывающий лишай, герпес простой, а также их рецидивирующие формы.

В комплексной терапии в качестве вспомогательного средства для уменьшения выраженности побочных эффектов химио- и лучевой терапии.

Показания необходимо уточнить в инструкции по применению лекарственного средства.

### ***Противопоказания к применению***

1. Индивидуальная непереносимость отдельных компонентов препарата.

2. Заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения).

3. Проведение гемодиализа. Вобэнзим, Флогэнзим, Вобэ-Мугос Е.

4. Детский возраст: Флогэнзим и Вобэ-Мугос Е не применяют. Вобэнзим может применяться с 5 лет.

### ***Способ применения и дозы препаратов СЭТ***

**Вобэнзим.** Таблетки (драже) следует принимать внутрь, не раскусывая, не менее чем за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой (150 мл).

*Взрослые.* Традиционно препарат назначают в минимальной терапевтической дозировке по 3 таблетки 3 раза в сутки курсом от 2 до 5 нед.

При средней активности заболевания Вобэнзим назначают в дозе по 5 таблеток 3 раза в сутки, курсом от 2 до 4 нед. При улучшении состояния пациента доза препарата со 2-й недели может быть снижена до 3 таблеток 3 раза в сутки. Для достижения долгосрочного эффекта рекомендуется проводить повторные курсы препарата 1,5–2 мес. с двухнедельным перерывом.

При высокой активности заболевания Вобэнзим назначают в дозе по 7 таблеток 3 раза в сутки, курс 3 нед. При улучшении состояния доза препарата может быть снижена со второй недели до 3 таблеток 3 раза в сутки с продолжением курса до 1,5 мес. Длительность лечения определяется врачом.

При хронических длительно текущих заболеваниях Вобэнзим может применяться по показаниям курсами от 3 до 6 мес. с перерывами 2—4 нед.

**При операциях.** При проведении плановых операций препарат применяется для предупреждения развития осложнений келоидного рубца и спаечной болезни. Препарат назначают до операции по 3 таблетки 3 раза в сутки, курсом 5 дней. **За 3 дня до операции отменяют прием препарата.**

**С антибиотиками.** Для повышения эффективности антибиотиков и уменьшения выраженности побочных эффектов, а также профилактики дисбиоза препарат назначают на весь курс антибиотикотерапии в дозе по 5 таблеток 3 раза в сутки. После завершения курса антибиотиков для восстановления микрофлоры кишечника Вобэнзим рекомендуется принимать по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 7—14 дней.

**При химиотерапии.** Для предупреждения инфекционных осложнений, улучшения переносимости и повышения качества жизни препарат назначают в качестве терапии «прикрытия» во время проведения химио- и лучевой терапии по 5 таблеток 3 раза в сутки до завершения курса химио- и лучевой терапии. После окончания курса химиотерапии препарат назначают для восстановления иммунитета по 3 таблетки 3 раза в сутки, курс 3 нед.

**Для профилактики.** При использовании Вобэнзима с профилактической целью, для повышения устойчивости к болезням и снижения риска заболеваний препарат рекомендуется применять по 2—3 таблетки 3 раза в сутки. Курс от 3 нед. до 1,5 мес. с повторением 2—3 раза в год.

**Дети.** В раннем возрасте дети испытывают затруднения при проглатывании таблеток, поэтому Вобэнзим рекомендуется назначать детям с 5-летнего возраста. Препарат назначают из расчета 1 таблетка на 6 кг веса ребенка. Принимают препарат, не раскусывая, за 40 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой. Длительность курса лечения может быть от 2 до 5 нед., в зависимости от диагноза и состояния ребенка, и определяется врачом.

Доза препарата должна рассчитываться индивидуально для каждого ребенка до 12 лет. С 12 лет препарат назначают по схеме для взрослых — по 2—3 таблетки 3 раза в сутки, курс от 2 до 5 нед., дли-

тельность лечения определяется врачом и зависит от тяжести заболевания.

При инфекционных заболеваниях у детей препарат рекомендуется принимать совместно с антибиотиками с целью повышения их эффективности в течение всего курса антибиотикотерапии в дозировке согласно возрасту и весу ребенка.

Для восстановления экологии кишечника и повышения иммунитета после завершения антибактериальной и этиотропной антипаразитарной терапии препарат назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки детям до 7 лет; с 7 лет — по 2 таблетки 2 раза в сутки; с 12 лет препарат назначают по схеме для взрослых — по 2–3 таблетки 3 раза в сутки, рекомендуемый курс от 1 до 3 нед., длительность применения препарата определяется врачом. При рецидивирующих воспалительных заболеваниях у часто и длительно болеющих детей препарат рекомендуется принимать курсом 3–6 нед. по 2 таблетки 2 раза в сутки или в дозировке согласно возрасту и весу ребенка.

Для достижения ремиссии и улучшения состояния у часто и длительно болеющих детей рекомендуется проводить несколько повторных курсов препарата в год по 3–6 нед. с перерывом 1–2 нед. Дозировка и длительность лечения зависят от тяжести заболевания и определяются врачом.

**Флогэнзим.** С лечебной целью принимают по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 2 нед., если врач не назначил более длительный курс. Для профилактики Флогэнзим рекомендуется применять по 2 таблетки 3 раза в сутки.

Изменение продолжительности курса и дозы препарата возможно после консультации с врачом.

**Вобэ-Мугос Е.** При лечении вирусных заболеваний рекомендуется принимать по 3–5 таблеток 3 раза в сутки до исчезновения основных клинических симптомов. При тяжелой герпетической инфекции препарат необходимо принимать по 5 таблеток 3 раза в сутки в течение 2–4 нед. и более до исчезновения основных клинических симптомов. Продолжительность курса лечения определяется врачом индивидуально. В первый день приема препарата рекомендуемая доза составляет 2 таблетки 3 раза в сутки.

Лечение следует начинать как можно раньше — при появлении первых симптомов вирусной инфекции.

Во время проведения курса химио- или лучевой терапии рекомендуется принимать по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение всего курса терапии. При необходимости дозу можно увеличить до 5 таблеток 3 раза в сутки.

Изменение продолжительности курса и дозы препарата возможно после консультации с врачом.

*Побочные эффекты.* Препарат хорошо переносится при условии соблюдения режима приема — препарат принимают за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой (150 мл). В отдельных случаях отмечались тошнота, рвота, диарея, тяжесть в области желудка, незначительные изменения консистенции и запаха кала, кожные высыпания в виде крапивницы, аллергия на отдельные компоненты препарата, которые проходят при снижении дозы или отмене препарата.

Синдрома отмены и привыкания не наблюдалось даже при длительном лечении высокими дозами препарата.

При появлении других побочных реакций, не отмеченных в инструкции, рекомендуется отменить прием препарата и обратиться к врачу.

*Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке.* Случаев передозировки препарата не отмечено.

*Взаимодействие с лекарственными средствами.* При одновременном приеме препарата с другими лекарствами случаи несовместимости не описаны.

*Меры предосторожности при применении:*

— следует иметь в виду, что в начале приема препарата симптомы заболевания могут обостряться, в таких случаях лечение прерывать не следует, а рекомендуется временное снижение дозы препарата;

— препарат не является допингом и не оказывает негативного влияния на вождение автомобиля и выполнение работ, требующих высокой скорости психических и физических реакций.

**При инфекционных заболеваниях препарат не заменяет антибиотики, а повышает их эффективность, увеличивая концентрацию антибиотиков в тканях, микробных колониях и очаге воспаления.**

*Форма выпуска.* По 20 таблеток в блистерах. В картонных пачках находятся по 2 и 10 блистеров с вложенной инструкцией по применению. Упаковка Вобэнзима содержит 800 таблеток, расфасованных во флаконы из полиэтилена высокой плотности с вложенной под крышку инструкцией по применению.

*Условия хранения.* Список Б. В сухом месте при температуре от 15 до 25 °С. Препарат хранить в недоступном для детей месте. Не требуется специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата.

*Срок годности.* Срок годности препарата составляет 2,5 года. Не использовать препарат после истечения указанного на блистере и коробке срока годности.

*Условия отпуска из аптек.* Вобэнзим и Флогэнзим отпускаются без рецепта, Вобэ-Мугос Е — по рецепту.

*Изготовитель:* МУКОС Эмульсионс ГмбХ, Германия, для МУКОС Фарма ГмбХ и Ко, Германия.

За дополнительной информацией и по претензиям обращаться в Представительство фирмы «МУКОС Фарма» в Российской Федерации:

191186, Санкт-Петербург, ул. Миллионная, 11.  
Тел. (812) 315-92-95, 315-95-85.

#### **10.4. Системная энзимотерапия в комплексном лечении урогенитальных инфекций**

Под влиянием СЭТ активируется фагоцитоз, увеличивается активность Т-лимфоцитов хелперов, НК, цитотоксическая активность лимфоцитов, улучшаются реологические свойства крови, восстанавливается микроциркуляция. Важной оказалась способность СЭТ потенцировать действие антибиотиков, химиотерапевтических препаратов и некоторых других лекарственных средств в крови и тканях. При этом снижается токсичность и уменьшаются побочные эффекты антибиотиков (Вальд М. [и др.], 2000; Ремезов А. П., Кнорринг Г. Ю., 2003; Сухих Г. Т., 1999; Хрянин А. А., 2003). Даже при длительном приеме энзимы не проявляют антигенных свойств. Вобэнзим индуцирует синтез ИЛ-1, ИЛ-2, нормализует продукцию эндогенных интерферонов, оказывает прямое противовирусное действие (Божедомов А. В. [и др.], 1999; Исаков В. А. [и др.], 2004; Мазуров В. И., 1995).

На разных уровнях протеиназы увеличивают элиминацию патогенных иммунных комплексов, количество которых при вирусных инфекциях повышено, что может активировать воспалительный процесс. Протеиназы селективно тормозят экспрессию некоторых адгезивных молекул на поверхности клеток, которые могут участвовать в адгезии и проникновении вирусов в клетку. Эти новые данные служат теоретическим объяснением известных результатов, показавших эффективность энзимотерапии при лечении вирусных инфекций (например, одинаковую эффективность Вобэ-Мугос Е и ацикловира в терапии герпеса, которая была показана многократно в контролируемых исследованиях) (Вальд М. [и др.], 2000; Сундуков А. В., Стернин Ю. И., Евдокимов Е. Ю. [и др.], 2010).

*Эффективность Вобэнзима* оценивали в терапии ГГ, изучали влияние Вобэнзима на показатели иммунитета. Всего под наблюдением находились 93 женщины от 20 до 50 лет с частотой рецидивов ГГ 4—6 раз в году и более (Исаков В. А. [и др.], 2001; 2004). Локализация герпетических высыпаний у больных: малые половые губы — 40 (43 %), большие половые губы — 25 (27 %), промежность — 19 (21 %), область клитора — 5 (4 %), преддверие влагалища — 4 (3 %) больных.

### Схемы лечения Вобэнзимом:

*Схема 1.* Вобэнзим назначали 38 больным (группа — Вобэнзим + АЦ) по 5 таблеток 3 раза в сутки в течение 5—7 дней совместно с АЦ по 200 мг 5 раз в сутки. Вобэнзим принимали за 30 мин до еды, запивая водой (150 мл). 20 больных (клинический контроль) получали только АЦ по такой же схеме.

*Схема 2.* 20 больных (основная группа) получали монотерапию Вобэнзимом по 5 таблеток 3 раза в сутки в течение 7—10 дней. 15 больным назначалось лишь симптоматическое лечение (финлепсин, витамины).

Диагноз ставился на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждался в ПИФ, ПЦР. Определяли количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и НК-клеток, показатели фагоцитоза и интерфероновый статус. Проводили биохимическое и гематологическое обследование до начала и после завершения терапии. Показана высокая эффективность сочетанного применения СЭТ с АЦ. Продолжительность всех основных клинических симптомов в этой группе больных была короче по сравнению с группой, получавшей монотерапию АЦ (табл. 89). Монотерапия ГГ с использованием Вобэнзима также была высокоэффективна по сравнению с симптоматическим лечением (табл. 90). Симптоматическая терапия — финлепсин, витамины.

Иммунологическое обследование больных установило, что сочетанная терапия ГГ по схеме 1 (Вобэнзим + АЦ) оказывала отчетливую положительную динамику на основные показатели по сравнению с монотерапией АЦ. Так, относительные показатели Т-клеточного иммунитета, ЕК (НК) достоверно увеличивались после окончания лечения. Возрастала функциональная активность лейкоцитов в тесте РБТЛ индуцированном. После приема АЦ сдвиги в иммунитете если и были, то различия оказались недостоверными (табл. 91).

Таблица 89

#### Продолжительность симптомов генитального герпеса с учетом комплексной терапии с Вобэнзимом

Показатели	Продолжительность симптомов (в днях) на фоне лечения	
	АЦ + Вобэнзим (n = 38)	АЦ (n = 20)
Период вирусовыделения	2,3	3,6*
Пузырьки, язвы, боли, зуд	4,1	5,6*
Новые элементы сыпи (число больных)	2 (5 %)	2 (10 %)*
Продолжительность рецидива	5,0	6,2
Сроки ремиссии (мес.)	6,1	4,2*

\*  $p < 0,05$ .



Таблица 90

**Эффективность монотерапии Вобэнзимом генитального герпеса**

Клинические критерии	Продолжительность симптомов (в днях) у больных, получавших	
	симптоматическую терапию ( <i>n</i> = 15)	Вобэнзим ( <i>n</i> = 22)
Местные субъективные ощущения (зуд, жжение, боль)	6,7	4,3*
Стадия везикуляции	2,7	1,5
Стадия эрозий	3,4	1,2*
Продолжительность рецидива	10,2	6,8*

\*  $p < 0,05$ .

Таблица 91

**Динамика иммунологических показателей больных генитальным герпесом, леченных Вобэнзимом**

Показатели (норма)	Периоды обследования	Вобэнзим + ацикло- вир ( <i>n</i> = 38)	Ацикловир ( <i>n</i> = 20)
CD3 <sup>+</sup> (40–60 %)	До лечения	29,8	31,6
	После лечения	47,6*	38,3
CD4 <sup>+</sup> (30–40 %)	До лечения	19,3	20,2
	После лечения	32,4*	26,4
CD8 <sup>+</sup> (10–20 %)	До лечения	10,5	11,7
	После лечения	13,8*	14,8
ЕК (30–40 %)	До лечения	21,0	20,4
	После лечения	35,2*	27,2
РБТЛ спонтанная (200–400 имп/мин)	До лечения	171	166
	После лечения	296	276
РБТЛ кон. А индуцир. (4000–12000 имп/мин)	До лечения	4001	3800
	После лечения	5986*	4485

\*  $p < 0,05$ .

Возрастала способность лейкоцитов периферической крови к синтезу эндогенных ИФН после терапии Вобэнзимом в сочетании с АЦ: уровень ИФН- $\alpha/\beta$  возрастал с  $76,0 \pm 6,2$  до  $115,2 \pm 7,4$  МЕ ( $p < 0,05$ ), уровень ИФН- $\gamma$  — с  $35,1 \pm 4,1$  до  $49,3 \pm 2,4$  МЕ (табл. 92). После терапии АЦ содержание интерферонов было: ИФН- $\alpha/\beta$  —  $71,8 \pm 4,2$  и  $96,2 \pm 6,8$  МЕ соответственно, а ИФН- $\gamma$  —  $31,8 \pm 3,2$  и  $42,8 \pm 3,6$  МЕ соответственно. Снижалось до нормы количество циркулирующего ИФН с  $27,2 \pm 1,0$  до  $20,2 \pm 0,5$  МЕ/мл, нормализовалась спонтанная продукция ИФН лейкоцитами, что указывало на отсутствие антигенного раздражения ИКК. После терапии АЦ сохранялся более высокий уровень циркулирующего ИФН ( $31,6 \pm 2,5$  и  $24,1 \pm 1,6$  МЕ/мл соответственно).

**Содержание сывороточных интерферонов больных генитальным герпесом, получавших Вобэнзим в сочетании с ацикловиром**

Сроки обследования	Циркулирующий ИФН, МЕ/мл	Продукция ИФН <i>in vitro</i> (МЕ)	
		ИФН- $\alpha/\beta$	ИФН- $\gamma$
Норма	12–25	85–250	45–110
До лечения Вобэнзимом + АЦ ( $n = 38$ )	$27,2 \pm 1,0$	$76,0 \pm 6,2$	$35,1 \pm 4,1$
После лечения Вобэнзимом + АЦ	$20,2 \pm 0,5$	$115,2 \pm 7,4^*$	$49,3 \pm 2,4$
До лечения АЦ ( $n = 20$ )	$31,6 \pm 2,5$	$71,8 \pm 4,2$	$31,8 \pm 3,2$
После лечения АЦ	$24,1 \pm 1,6$	$96,2 \pm 6,8$	$42,8 \pm 3,6$

\*  $p < 0,05$ .

Таким образом, Вобэнзим обладает следующими эффектами: увеличивает эрадикацию бактериальных возбудителей и сокращает сроки выделения ВПГ, снижает риск развития специфических урогенитальных и экстрагенитальных, а также неспецифических осложнений, дисбактериоза, а при их возникновении ускоряет ликвидацию этих осложнений, повышает качество жизни (Кнорринг Г. Ю., Ремезов А. П., 2004).

Так, 22 пациенткам с часто рецидивирующим ГГ назначали Вобэнзим в сочетании с антиоксидантами (аевит по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 10–14 дней), а затем курс внутримышечных инъекций низкомолекулярного индуктора интерферонов циклоферона в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения. Получена стойкая клинико-иммунологическая ремиссия по сравнению с пациентами контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Вобэнзим хорошо переносится больными, сочетается с основными лекарственными формами. Таким образом, Вобэнзим может быть рекомендован для лечения рецидивирующих урогенитальных инфекций. Клинический эффект Вобэнзима отмечен при лечении больных с другими ГВИ (ЦМВ, ВЭБ).

М. М. Сафронова (2003) изучала эффективность Вобэнзима при лечении рецидивов ГГ у 25 молодых пациенток. С периода продromы назначали по 5 таблеток Вобэнзима 3 раза в сутки в течение 14 дней. В группе сравнения 12 женщин в период обострения ГГ использовали 0,25 % оксолиновую мазь. Применение Вобэнзима уменьшало проявления местной воспалительной реакции. Так, в 62,5 % случаев быстрее исчезали жалобы на боль, зуд, жжение, уменьшались отеки и гиперемия слизистых оболочек. В группе сравнения аналогичные изменения происходили только у 25,4 % больных. Системная энзимотерапия в сочетании с противогерпетическими средствами сопровождалась уменьшением в 9 раз количества сливных форм и в 3 раза — нагноений эрозивных элементов. После комплекс-

ного лечения с препаратами СЭТ у  $1/3$  пациенток отмечено сокращение продолжительности рецидива; на фоне лечения оксолиновой мазью таких положительных результатов не получено.

В работе М. В. Башлыковой [и др.] (2001) под наблюдением находились 82 больных в возрасте от 18 до 65 лет. Микст-инфекция (ВПГ + ЦМВ) была у 27 больных, ЦМВ-инфекция — у 12, ВПГ-инфекция — у 43 пациентов. Лечение назначали в период рецидива и ремиссии по схеме: с 1-го по 3-й день по 5 таблеток Вобэнзима 3 раза в сутки, далее — по 3 таблетки 3 раза в сутки, на курс 200 таблеток. В контрольной группе больные получали эпизодическую терапию. Для оценки эффективности монотерапии использовались следующие критерии: значительное улучшение — уменьшение частоты и длительности рецидивов более чем в 2 раза, регресс общих симптомов заболевания; улучшение — уменьшение частоты и длительности рецидивов менее чем в 2 раза, отсутствие эффекта.

Показано, что Вобэнзим был эффективен в 84 % случаев, в том числе в 67 % наступило значительное улучшение, в 17 % — улучшение. В контрольной группе изменений межрецидивного периода не отмечено. Пациенты, принимавшие Вобэнзим в период обострения герпеса, отмечали выраженное уменьшение субъективных симптомов (боль, отек, покраснение, зуд, жжение). Побочных явлений Вобэнзима не отмечено. В этой группе регистрировалась положительная динамика показателей клеточного иммунитета ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ , НК-клеток, ИРИ). Проведенное исследование показало безопасность и клинико-иммунологическую эффективность применения Вобэнзима у пациентов разного возраста в комплексной терапии ГВИ (Башлыкова М. В. [и др.], 2001).

Интересные результаты получены Е. Ю. Евдокимовым (2010), который изучил клиническую эффективность применения внутрисосудистого лазерного облучения крови (ВЛОК) и метода СЭТ при различных вариантах течения ГГ. Под наблюдением находилось 267 пациентов РГГ в возрасте от 17 до 53 лет, из них мужчины составляли 45,7 % (122 чел.), женщины — 54,3 % (145 чел.). Все больные были разделены на 4 группы:

- I группа (60 чел., 22,4 %) лечилась ВЛОК;
- II группа (59 чел., 22,1 %) получала СЭТ;
- III группа (50 чел., 18,7 %) получала ВЛОК, а затем СЭТ;
- IV группа (сравнения) состояла из 98 человек (36,7 %), которые получали только традиционную терапию (АЦ).

Части больных с целью профилактики рецидива ГГ проводили терапию (ВЛОК, СЭТ, ВЛОК + СЭТ) в межрецидивный период: в I группе это были 10 человек, во II группе — 11 пациентов и в III группе — 12 больных.

В результате комплексного клинико-лабораторного обследования больных РГГ впервые представлено клинико-патогенетическое обоснование применения СЭТ и ВЛОК при различных вариантах течения РГГ. Процедуры ВЛОК проводили с помощью лазерного аппарата «Алок-1» (производства РФ) с длиной волны 0,63 мкм и мощностью лазерного облучения на выходе не менее 1 мВт. Лечение проводили в положении лежа. Курс лечения состоял из 8 сеансов, ежедневно по 20—30 мин каждый. Для облучения использовали одноразовые световоды, которые вводили в локтевую вену. Все манипуляции проводили в специально оборудованном помещении. ВЛОК проводили в случае рецидива ГГ в первые 2 дня болезни.

Системная энзимотерапия включала в себя назначение Вобэнзима — терапия проводилась в течение 1—3 мес. по 5—8 таблеток 2 или 3 раза в сутки. Всем больным в момент обострения назначали АЦ (по 200 мг 5 раз в сутки в течение 7—10 дней). При тяжелом течении заболевания в группе сравнения дозировку АЦ увеличивали в два раза. Продолжительность клинических симптомов заболевания определялась методом лечения. У пациентов II (СЭТ) и III группы (ВЛОК + СЭТ) такие симптомы, как кожный зуд, стадия везикуляции и образования корочек, купировались достоверно быстрее. При этом так же достоверно сокращались сроки продолжительности рецидива (табл. 93).

*Таблица 93*

**Продолжительность основных клинических симптомов генитального герпеса в зависимости от метода лечения**

Симптомы	Продолжительность симптомов в днях			
	Группа I (n = 50)	Группа II (n = 48)	Группа III (n = 38)	Группа IV (n = 98)
Интоксикация	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,4
Кожный зуд	5,4 ± 0,3	4,0 ± 0,3*	4,1 ± 0,1*	5,8 ± 0,4
Стадия везикуляции	2,2 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,1*	2,3 ± 0,2
Стадия образования корочек	3,4 ± 0,2	2,2 ± 0,1*	2,1 ± 0,2*	3,3 ± 0,4
Продолжительность рецидива	6,4 ± 0,3	5,1 ± 0,2*	5,0 ± 0,3*	6,3 ± 0,4

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

Предложенные методы терапии РГГ влияли на частоту возникновения рецидивов, при этом общее количество рецидивов снижалось во всех группах. В случае применения ВЛОК (I группа) общее количество рецидивов уменьшилось в 10,5 раза, во II группе (СЭТ)

в 6,9 раза и в III группе (ВЛОК + СЭТ) в 11,8 раза. При этом в I группе рецидивов не было в течение 1 года у 27 больных (54 %), во II группе — у 17 человек (35,4 %) и в III группе — у 22 пациентов (57,8 %). Также увеличивались и сроки ремиссии до  $205,5 \pm 23,2$  дней (I группа), до  $188,6 \pm 24,2$  (II группа) и до  $258,5 \pm 29,5$  дней (III группа).

Таким образом, применение ВЛОК, СЭТ и ВЛОК + СЭТ способствовало снижению частоты рецидивов ГГ и приводило к увеличению сроков ремиссии. В ряде случаев пациенты получали ВЛОК, СЭТ или ВЛОК + СЭТ с целью профилактики рецидивов в период ремиссии, при этом больные получали АЦ только в случаях возникновения рецидива на фоне проводимой терапии.

На фоне терапии или сразу после нее в I группе в 70 % случаев, а в III группе — в 58,3 % случаев отмечались рецидивы герпеса. После назначения АЦ и купирования симптомов ГГ в дальнейшем отмечался длительный период ремиссии, в то время как во II и IV группах определялось общее снижение количества рецидивов. При этом частота возникновения рецидивов ГГ в этих группах была достоверно выше по сравнению с пациентами I и III групп.

Исходя из продолжительного опыта применения фототерапии для лечения и реабилитации больных, перенесших вирусные инфекции (грипп, герпес, вирусные гепатиты, ВИЧ/СПИД), авторы рекомендуют перед назначением лазерной терапии определять тип вегетативной реактивности нервной системы по холодовой пробе или с помощью расчета вегетативного индекса Кердо (Исаков В. А. [и др.], 1989—2005; Заришнюк П. В., Исаков В. А., Михайлова И. А., 2002). Пациентам с нормальным или симпатическим типом вегетативной реактивности лазерная терапия показана, эффективность лечения при назначении низкоинтенсивного лазерного излучения видимого и инфракрасного диапазонов составляла не менее 86 %. Пациентам с парасимпатическим типом вегетативной реактивности лазерная терапия противопоказана (Патент РФ на изобретение № 2181302 от 20 апреля 2002 г.).

Таким образом, последовательное применение ВЛОК, СЭТ или совместное использование этих методов терапии является эффективным способом лечения и профилактики РГГ, достоверно снижает частоту и длительность клинических проявлений ГГ и значительно увеличивает период ремиссии. Использование этих методов в период ремиссии оказывает выраженный профилактический эффект, который заключается в снижении частоты возникновения рецидивов, а в случаях возникновения рецидива ГГ клинические проявления болезни протекают достоверно легче и быстрее купируются.

Е. Ю. Евдокимов (2010) впервые выявил, что комплексное лечение РГГ с применением ВЛОК и СЭТ (ВЛОК, СЭТ или ВЛОК, а затем СЭТ) оказывает иммунокорригирующее действие на клеточное звено иммунитета, нормализует содержание ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$ , при этом не оказывает влияния на гуморальный иммунитет: IgA, IgM и IgG. На фоне терапии ВЛОК и ВЛОК + СЭТ отмечается активация микроциркуляции за счет увеличения капиллярного кровотока и снижения регионального сосудистого сопротивления, а при монотерапии только СЭТ микроциркуляция активируется медленнее.

Препараты СЭТ успешно применяются в акушерско-гинекологической практике. Так, на этапе подготовки к беременности в качестве монотерапии назначали Вобэнзим пациенткам с привычным невынашиванием беременности при вирусоносительстве, а также при слабopоложительной реакции на анти-ХГ-аутоантитела (ХГ — хорионический гонадотропин), при незначительной гиперкоагуляции плазменного звена системы гемостаза без признаков активации внутрисосудистого свертывания крови (Ходжаева З. С., Кирющенков П. А., 2001).

Установлено, что у подавляющего большинства женщин с репродуктивными потерями в анамнезе инфекция является ведущим фактором невынашивания беременности. В. М. Сидельникова [и др.] (1999) провели сравнительный анализ двух репрезентативных групп по 50 женщин в каждой, подобранных методом пар по следующим параметрам: возраст, паритет, причины, характер и сроки прерывания беременности, однотипные изменения вирусологического, иммунного и ИФН-статусов. Комплексная терапия (1—7-й дни цикла) состояла из антибиотиков, противоаназробных препаратов, антимикотических препаратов, иммунокорректоров, эубиотиков. Пациентки II группы дополнительно получали Вобэнзим по 5 таблеток 3 раза в сутки в течение 2 нед. Следует подчеркнуть, что лечение вирусно-бактериальных инфекций даже с учетом возбудителя не эффективно без исследования системы гемостаза, так как фибриноидный отек в очаге воспаления препятствует проникновению медикаментов (Ходжаева З. С. [и др.], 2003).

Применение Вобэнзима сокращало в 2 раза период восстановления физиологической агрегации тромбоцитов, коагуляционных свойств плазменного звена гемостаза, соответствующих гестационному сроку, а также способствовало уменьшению признаков внутрисосудистого тромбогенеза. При оценке эффективности комплексного лечения наиболее информативным было достоверное улучшение показателей иммунного и ИФН-статусов, характеризующих состояние резистентности и невосприимчивости к инфекции среди пациен-

ток II группы. Улучшение всех анализируемых параметров в 1,5 раза чаще отмечалось среди пациенток, принимавших Вобэнзим как часть базисной терапии. Таким образом, применение СЭТ в комплексе лечебных мероприятий на этапе подготовки к беременности у пациенток с привычным невынашиванием и персистентной вирусной и бактериальной инфекцией позволяет более эффективно и в более короткие сроки подготовить женщин к беременности.

Вобэнзим является необходимым компонентом терапии при реактивации персистентной вирусно-бактериальной инфекции, угрозе прерывания беременности, гестозе I и II степени, что способствует нормализации как плацентарного кровообращения, так и микроциркуляции в целом, о чем свидетельствуют клинические и лабораторные данные, в частности показатели реологии крови (Репина М. А., Корзо Т. М., 1998—2000; Габелова К. А., 1999). При указанных выше состояниях Вобэнзим назначают с момента установления беременности до 14 нед. Лечение повторяют в 20—24 и 30—36 нед. беременности согласно пикам образования анти-ХГ-аутоантител. Длительность одного курса составляет 4-5 нед. (Ходжаева З. С. [и др.], 2003). Следовательно, препараты СЭТ в комплексном лечении осложнений гестационного периода способствуют снижению общей медикаментозной нагрузки, уменьшению манифестных клинических проявлений и благоприятному исходу беременности.

Для лечения 60 больных среднетяжелыми формами вирусных инфекций (ВПГ, ЦМВ, ВПЧ) применялся препарат Вобэнзим по 7—10 драже 3 раза в сутки в течение 2—3 нед., что способствовало ускорению купирования местных проявлений, сокращению периода высыпаний и вирусовыделения из влагалищного секрета. Достоверно увеличились сроки ремиссии, происходила коррекция иммунных нарушений у больных, получавших Вобэнзим (Исаков В. А. [и др.], 1999; 2004; Ремезов А. П. [и др.], 2003; Сафронова М. М., Репина М. А., 2001; 2003). Имеется положительный опыт применения препарата СЭТ Вобэ-Мугоса Е для терапии ГВИ (ВПГ, герпес зостер) (Ремезов А. П., 2001; Barsom S. [et al.], 1983; Menzel E. J., Runge S., 1990).

Использование препарата системной энзимотерапии Вобэнзима (в сочетании с антибиотиками) у 26 больных урогенитальным уреаплазмозом дало также положительные результаты. При хламидийной инфекции полное излечение и улучшение на фоне Вобэнзима отмечено у 93 % больных, этиологическое — у 74 % (в контрольной группе 78 % и 35 % соответственно). Вобэнзим хорошо переносится больными, сочетается с основными лекарственными формами.



## 10.5. Эффективность системной энзимотерапии в лечении опоясывающего герпеса

Опоясывающий герпес (ОГ) остается серьезной медицинской и социальной проблемой. Это связано как с широким распространением заболевания, так и с высокой частотой формирования отдаленных последствий, в частности синдрома постзостерной невралгии (ПЗН), ухудшающего качество жизни пациентов. При реактивации вируса варицелла-зостер (ВВЗ), оставшегося в латентном состоянии в спинальных ганглиях после первичного заболевания ветряной оспой, развиваются характерная сыпь и болевой синдром. Чаще ОГ проявляется у людей с признаками вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), вследствие чего ослабевают иммунологический контроль ВВЗ, который находится в латентном состоянии (Burke B. L. [et al.], 1992). Исследования, проведенные в различных возрастных группах, показали, что решающую роль в подавлении вируса играют иммунологические механизмы.

Оптимальная терапия ОГ должна, в первую очередь, снижать или устранять сегментарную боль, подавлять или блокировать репликацию вируса, ограничивать распространение проявлений болезни и обеспечивать репарацию имеющихся поражений кожи, в частности пузырьков и корочек. Не менее важно и предотвращение отдаленных последствий или отсроченных осложнений, уменьшение проявлений ПЗН. Для лечения ОГ широко применяется АЦ в дозировке 800 мг 5 раз в сутки (см. главы 9, 11). Его угнетающее действие на репликацию ВВЗ, сегментарную боль и изменения кожи было показано во многих исследованиях (Morton P. [et al.], 1989; Whitley R. J., 1992). Но вместе с тем известны побочные эффекты лечения и ограничение его у пациентов с заболеваниями печени и почек, существенно ограничивающие его применение. Считают, что лечение ОГ и ПЗН в целом находится на уровне ниже удовлетворительного.

Альтернативным методом лечения ОГ можно считать метод СЭТ, сопоставимый по эффективности с лечением АЦ. Возможности полиэнзимной (системной) энзимотерапии в лечении аутоиммунных, воспалительных и иммуновоспалительных заболеваний, доказанные механизмы действия широко освещены в литературе (Мазуров В. И., 1999; Репина М. А., Кнорринг Г. Ю., 2002; Сизякина Л. П., 2006). Значительный интерес представляют возможности энзимов в лечении и профилактике ГВИ, что продиктовано базовыми возможностями метода оказывать полимодальный, неспецифический эффект — комплексное влияние на иммунную систему (активация иммуноцитов, нормализация уровня цитокинов, разрушение и выведение иммунных комплексов, нормализация интерферонового

статуса), влияние на механизмы воспалительной реакции. Описано использование препаратов СЭТ (Вобэнзим, Флогэнзим) при первичном заражении ВПГ во время беременности, при реактивации ГВИ во время беременности, ГГ (Баткаев Э. А., Липова Е. В., 1999; Исаков В. А. [и др.], 2006; Кулаков В. И. [и др.], 2001; Ремезов А. П., Неверов В. А., 2004; Сидельникова В. М. [и др.], 1999).

Приведем обобщенные данные по эффективности и переносимости препарата СЭТ — Вобэ-Мугос Е в лечении ОГ.

*Вобэ-Мугос Е* (Мукос Фарма, Германия, регистрационный номер в России П № 015522/01) имеет в своем составе химотрипсин 40 мг (200 мккат), трипсин 40 мг (29 мккат) и папаин 100 мг (270 F. I. P. E) и относится к препаратам СЭТ с преимущественным иммуномодулирующим и противовирусным действием. В литературе описаны эффекты Вобэ-Мугос Е как адъювантной (сопроводительной) терапии при лечении рака, помогающей свести к минимуму побочные эффекты лучевой и химиотерапии, тяжелые осложнения, улучшить течение фатальных стадий (Libický A., Nouza K., 1996; Sakalová A. [et al.], 1996). В работе М. Wald (1998) показана способность Вобэ-Мугос Е предотвращать и ингибировать развитие опухоли и метастазов меланомы В-16 у экспериментальных животных.

Первые результаты использования препарата Вобэ-Мугос Е в лечении 43 пациентов с ОГ были оценены как обнадеживающие: заметно быстрее, чем с помощью использовавшихся ранее комбинаций медикаментов, купировались симптомы ОГ (Bartsch W., 1974; 1982). Первая попытка сравнить эффективность протеолитических ферментов и стандартно применяемого при лечении ОГ ацикловира была предпринята в рамках рандомизированного исследования в параллельных группах, проведенного с участием 20 пациентов (Klaschka F., 1994). Так, 10 пациентов получали 5 раз в сутки по 4 испытательные капсулы Вобэ-Мугос Е (что соответствует приему 5 раз в сутки по 3 таблетки), другие 10 пациентов получали 5 раз в сутки по 4 испытательные капсулы АЦ (800 мг АЦ). Лечение проводили до исчезновения всех симптомов, но не менее 2 нед. Использование других лекарственных препаратов, способных повлиять на течение ОГ, было запрещено. Прием анальгетиков разрешался, но отмечался в историях болезни. Исходные данные пациентов по возрасту, полу, росту, весу, основному заболеванию и симптоматике были сопоставимы. При контрольном обследовании на 7-й и 14-й день лечения для главных критериев — сегментарного покраснения и сегментарной боли — не было обнаружено статистически достоверных различий между группами ( $p > 0,05$ ). При этом для боли удалось рассчитать избирательность («мощность»), равную 72 % ( $\beta = 0,28$ ), а для покраснения — 67 % ( $\beta = 0,33$ ). Несмотря на то что

количество пациентов слишком мало для окончательного заключения, при статистических расчетах были выявлены определенные тенденции. В группе, получавшей ферменты, среднее значение оценки эффективности, сделанной врачом, было равно 2,4 (между «хорошо» и «удовлетворительно»). В группе, получавшей АЦ, среднее значение было равно 2,3 (между «хорошо» и «удовлетворительно»). Группы не различались между собой ( $p = 1,000$ ). Эффективность лечения была оценена пациентами аналогично — в среднем как «хорошая» — 2,1 балла при приеме энзимов и 2,0 балла при приеме АЦ. Группы статистически не различались ( $p = 1,000$ ).

Данные предварительного исследования оказались аналогичны результатам, полученным M.-W. Kleine в многоцентровом рандомизированном проспективном двойном слепом исследовании в параллельных группах, где изучалась эффективность и переносимость Вобэ-Мугос Е и АЦ у больных ОГ. Исследование выполнено согласно пересмотренной Хельсинкской декларации, Германского фармацевтического закона (AMG) и принципов GCP. В 8 исследовательских центрах наблюдались 98 амбулаторных пациентов с ОГ, которых случайным образом распределили на две группы (планирование блоков методом случайных перестановок, размер блока 4), получавшие различное лечение — полиферментный препарат Вобэ-Мугос Е или АЦ (Kleine M.-W., 1987; 1993). Пациенты были в возрасте от 18 до 80 лет, диагноз ОГ установлен клинически по наличию сегментарной боли, сегментарной эритемы и везикул, при этом пациенты соблюдали запланированную дозировку и ежедневно вели дневник. Критериями исключения являлись: возникновение первых пузырьков ОГ более чем за 96 ч (четыре дня) до начала лечения; первое появление везикул более чем за 48 ч до включения в исследование; генерализованная герпес-зостерная инфекция; ранее проведенное лечение ОГ; непереносимость любого из компонентов исследуемых препаратов (лидокаина или клиохинола); беременность; кормление грудью; отсутствие информированного согласия; почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 10$  мл/мин или креатинин в сыворотке  $> 6$  мг/100 мл). Длительность наблюдения за каждым пациентом составила 14 дней, но при сохранении везикул или корочек продолжалось до 21 дня, когда происходило последнее контрольное обследование. В сутки включения в исследование (день 0) собирали предусмотренные протоколом антропометрические и анамнестические данные. Лекарственную терапию начинали в сутки 0 с инъекции содержимого ампулы с исследуемым веществом (комбинация ферментов или плацебо), растворенным в ампуле носителя (лидокаин) — энзимная группа получала инъекцию Вобэ-Мугос Е; группа, принимавшая АЦ, получала инъекцию плацебо. Затем с дня

0 по день 7 пациенты получали *per os* 5 капсул исследуемого вещества 4 раза в сутки. Было разрешено дополнительное наружное применение лосьона, содержащего 0,5 % клиохинола, который наносили местно 1 раз в сутки; в случаях острой боли разрешалось лечение стандартными дозами парацетамола с регистрацией в дневнике пациента; применение других препаратов, которые могли бы повлиять на герпес-зостерную инфекцию перед началом или во время исследования, являлось критерием исключения.

В окончательный анализ были включены 90 пациентов, из которых 44 получали энзимотерапию (группа Э) и 46 — лечение АЦ (группа АЦ). Обе группы были сопоставимы по антропометрическим и анамнестическим данным. Все участники были иммунокомпетентными, и диагноз ОГ во всех случаях был подтвержден. Ни у одного из пациентов не было тригеминальной формы ВВЗ-инфекции, а также генерализации процесса. В обеих группах было зарегистрировано по одному случаю новой атаки ОГ в сутки 7. Ключевыми конечными точками оценки эффективности были выбраны интенсивность сегментарной боли в дни 0, 7, 14 и 21, общая интенсивность боли за 14 дней (сумма оценок), длительность боли (количество дней от начала лечения), потребление парацетамола (дни и граммы). Поражения кожи оценивались по длительности существования везикул, дню начала образования корочек и длительности существования поражений кожи.

В сутки 0 средняя и сильная боль была более частой в группе Э (36 из 44 пациентов), чем в группе АЦ (31 из 46 пациентов). К 7-му дню наблюдений произошел существенный сдвиг в этом распределении — всего 10 пациентов, получавших энзимы, страдали от сильной и средней боли, тогда как в группе АЦ таких пациентов было 16, однако различие не было статистически достоверным (табл. 94). Суммарная оценка боли за 14 дней в группе Э имела среднее значение 16,1, в АЦ-группе — 15,3. Начиная с 14-го дня, не было более у 33 из 44 пациентов, получавших энзимы, и у 35 из 46 пациентов в группе АЦ. В проспективном наблюдении в течение 1 года было документировано только по 1 случаю ПЗН в этих группах (Kleine M.-W., Ertl D., 1997). В обеих группах использовали парацетамол, однако его потребление было меньше в течение всех трех периодов исследования в энзимной группе по сравнению с АЦ-группой.

Статистическая оценка динамики поражений кожи не выявила достоверного различия между группами в отношении длительности существования везикул ( $p = 0,803$ , двусторонний тест Логранка). Следует отметить сходное частотное распределение в обеих группах и для длительности существования везикул, для начала образования корок и длительности существования поражений кожи. При оценке

Распределение по интенсивности сегментарной боли в группах  
(Kleine M.-W., Ertl D., 1997)

Исследуемые группы, число пациентов	День исследования							
	Энзимотерапия				Лечение ацикловиrom			
	0	7	14	21	0	7	14	21
Общее число пациентов	44	44	44	10	46	46	46	6
Сегментарная боль, баллы								
Оценка 0 – нет	0	7	29	7	0	12	37	3
Оценка 1 – слабая	8	27	12	2	15	18	4	2
Оценка 2 – средняя	29	9	3	0	23	12	5	1
Оценка 3 – сильная	7	1	0	1	8	4	0	0
Среднее значение	2,0 ± 0,59	1,1 ± 0,68	0,4 ± 0,62	0,5 ± 0,97	1,8 ± 0,7	1,2 ± 0,93	0,3 ± 0,66	0,7 ± 0,82

дополнительных критериев не было обнаружено разницы между группами ни в отношении глобальной оценки успеха лечения врачом-исследователем, ни в отношении переносимости исследуемых препаратов. Среднее значение оценки врачом-исследователем эффективности лечения по шкале вербальной оценки составило 2,0 балла («хорошо»).

Высокий уровень соответствия был достигнут между двумя исследуемыми группами в оценке переносимости лечения. Средняя оценка в случае начальной инъекции была равно 2,0 в группе Э и 2,1 в группе АЦ. Переносимость капсул в сутки 7 показала среднее значение 2,3 балла в энзимной группе и 2,2 в АЦ-группе, переносимость в сутки 14 составила соответственно 2,2 и 2,3 балла. Нежелательные побочные эффекты были зарегистрированы у 4 из 44 пациентов в группе Э (у трех из них побочные эффекты определенно связаны с лечением — острая боль в месте инъекции). В группе, получавшей АЦ, побочные эффекты зарегистрированы у 3 из 46 пациентов, один случай расценен как «определенно связанный с лечением».

В настоящем исследовании удалось показать, что при использовании рекомендованных дозировок не было явных различий в эффективности и побочных эффектах между комбинацией ферментов и АЦ у иммунокомпетентных пациентов. Статистическая оценка наиболее клинически важных критериев «интенсивность боли в сутки 7» и «длительность существования везикул» не выявила достоверных различий. Данные о большей частоте случаев средней и сильной боли в сутки 0 в группе, получавшей препарат Вобэ-Мугос Е, чем в группе, получавшей АЦ, а затем — заметно меньшей в сутки 7 и сходной в сутки 14, подтверждают вывод о том, что эти два препарата были, по крайней мере, одинаково эффективными в отношении параметров боли. Такое же заключение можно сделать и в отношении устойчиво более низкого уровня потребления парацетамола в группе, получавшей ферменты.

Поскольку слабые побочные эффекты в двух группах не различались по частоте, исследование четко показывает, что комбинация ферментов в использованных дозировках представляет собой положительное дополнение к палитре доступных терапевтических средств для лечения ОГ.

Сходные результаты были получены A. G. Mendoza (1997) в рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности Вобэ-Мугос Е в сравнении с АЦ при ОГ, в котором участвовали 40 пациентов. По основному критерию «боль в сутки 7» было обнаружено статистически достоверное различие ( $p = 0,0095$ ) в пользу группы, получавшей энзимы, а также по второму основному критерию — «суммарная оценка боли за 7 дней» ( $p = 0,0427$ ).

Исследование Р. W. Billigmann (1995), проводившееся с участием 192 пациентов, при сходных условиях подтвердило результаты вышеописанного исследования Kleine M.-W. в отношении важнейшего главного критерия — сегментарной боли — и не обнаружило достоверных различий между двумя группами в отношении других, ранее не исследованных кожных изменений, кроме сегментарного покраснения на 14-й день. Успешные результаты лечения, которые привели к преждевременному выходу из испытания (до истечения 14 дней), в группе, получавшей энзимотерапию, были получены у 9 пациентов, в АЦ-группе — только у 6 пациентов. Медикаментозную сопутствующую терапию в энзимной группе назначали 26 раз (дерматологические средства) и 24 раза — анальгетики, при лечении АЦ — 31 и 22 раза соответственно. Средняя продолжительность лечения анальгетиками была одинакова в обеих группах — 12,3 дня. Длительность лечения в обеих группах была идентичной — в среднем 13,5 дней. Данные об изменении исследуемых клинических симптомов представлены в табл. 95.

Таблица 95

**Динамика основных исследуемых клинических симптомов в группах (среднее значение оценок\*, Billigmann P. W., 1995)**

Препарат	День исследования						
	0	1	3	7	14	21	Последнее значение
<i>Сегментарная боль</i>							
Вобэ-Мугос Е	2,2±1,21	2,4±1,7	2,3±1,28	1,8±1,27	1,1±1,15	0,9±0,99	0,8±0,97
Ацикловир	2,4±1,26	2,3±1,3	2,3±1,27	1,7±1,17	1,1±1,19	0,8±1,05	0,7±1,02
<i>p</i>	0,177	—	—	0,200	0,290	—	0,233
<i>Сегментарное покраснение</i>							
Вобэ-Мугос Е	2,8±0,79	2,9±0,81	2,6±1,01	2,0±1,14	1,2±1,02	0,6±0,79	0,6±0,77
Ацикловир	2,8±0,73	2,8±0,74	2,7±0,94	1,9±1,08	0,9±0,95	0,6±0,76	0,6±0,84
<i>p</i>	0,408	—	—	0,165	0,015	—	0,451
<i>Прозрачные пузырьки</i>							
Вобэ-Мугос Е	2,0±1,33	2,2±1,13	2,2±1,15	1,3±1,20	0,3±0,68	0,06±0,25	0,16±0,58
Ацикловир	1,7±1,33	1,9±1,31	1,9±1,23	1,0±1,07	0,2±0,55	0,05±0,23	0,2±0,64
<i>p</i>	0,076	—	—	—	—	—	0,469



Таблица 95 (окончание)

Препарат	День исследования						
	0	1	3	7	14	21	Последнее значение
<i>Гнойные пузырьки</i>							
Вобэ-Мугос Е	0,4±0,99	0,5±1,06	0,5±0,96	0,6±1,14	0,2±0,67	0,1±0,37	0,08±0,34
Ацикловир	0,5 ± 1,04	0,5 ± 0,95	0,6 ± 1,01	0,4 ± 0,87	0,2 ± 0,67	0,08 ± 0,36	0,1 ± 0,47
<i>p</i>	0,302	—	—	—	—	—	0,480
<i>Геморрагические пузырьки</i>							
Вобэ-Мугос Е	0,5 ± 0,88	0,5 ± 0,93	0,9 ± 1,09	1,0 ± 1,14	0,5 ± 0,82	0,2 ± 0,60	0,2 ± 0,57
Ацикловир	0,6 ± 0,90	0,6 ± 0,91	0,8 ± 1,04	0,9 ± 1,14	0,4 ± 0,87	0,1 ± 0,47	0,1 ± 0,44
<i>p</i>	0,178	—	—	—	—	—	0,408
<i>Некрозы</i>							
Вобэ-Мугос Е	0,07 ± 0,33	0,2 ± 0,49	0,4 ± 0,78	0,8 ± 1,00	0,7 ± 1,11	0,4 ± 0,83	0,4 ± 0,88
Ацикловир	0,09 ± 0,48	0,1 ± 0,48	0,3 ± 0,67	0,6 ± 0,95	0,5 ± 0,83	0,3 ± 0,77	0,3 ± 0,73
<i>p</i>	0,444	—	—	—	—	—	0,220

\* Оценка по шкале: 0 — нет, 1 — слабое, 2 — умеренное, 3 — выраженное, 4 — сильное.

Главный исследуемый критерий — сегментарная боль: при сравнимом исходном уровне не обнаружено статистически достоверных различий ни на 7-й, ни на 14-й день. Показателен почти идентичный ход графиков, отображающих тенденции для обеих форм лечения на протяжении всего исследования (рис. 23) и явное снижение оценок после 3-го дня исследования. Аналогичные результаты получены для второго главного критерия — сегментарное покраснение, но на 14-й день было выявлено статистически достоверное (не подтвержденное клинически) различие в пользу АЦ-группы, которое, однако, не удалось выявить на 21-й день исследования и по последнему измеренному значению. По всем описательно оценивавшимся дополнительным критериям результаты лечения в обеих группах также были сопоставимыми. По последнему измеренному значению не было выявлено статистически достоверных различий (см. табл. 95).

Одинаковая эффективность исследованных препаратов подтверждена также субъективными общими оценками эффективности, ко-

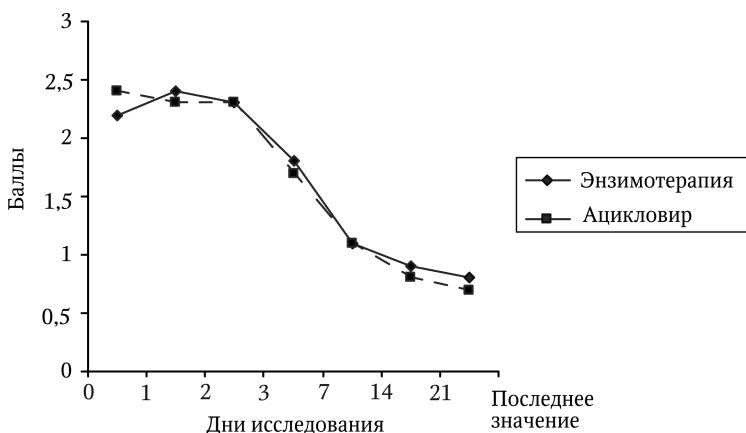


Рис. 23. Динамика сегментарной боли в группах (Billigmann P. W., 1995)

торые раздельно давали врачи и пациенты по окончании лечения. Оценка как врачами, так и пациентами эффективности лечения в обеих группах была одинаковой — в среднем 1,6 балла (от «очень хорошо» до «хорошо»). Врачи оценивали переносимость проводимой терапии в группе Э на уровне 1,2 балла (от «очень хорошо» до «хорошо»), в АЦ-группе — 1,4 (от «очень хорошо» до «хорошо») ( $p = 0,104$ ). Пациенты оценили переносимость энзимов 1,3 балла (от «очень хорошо» до «хорошо»), а АЦ — 1,4 балла (от «очень хорошо» до «хорошо»), различия не достоверны ( $p = 0,310$ ).

Нежелательные явления возникли в группе Э между 2-м и 12-м днями у 5 пациентов (5,2 %), в АЦ-группе — между 1-м и 13-м днями у 13 пациентов (13,5 %). По частоте возникновения побочных эффектов обе группы различались достоверно ( $p = 0,048$ ) в пользу энзимотерапии. В группе Э у двух пациентов были документированы жалобы на боли в желудке, у одного пациента — диарея, тошнота и ощущение тяжести в желудке. В АЦ-группе 11 пациентов жаловались на проблемы с желудочно-кишечным трактом (диарея, гастрит, позывы к рвоте, рвота, тошнота), у одного пациента была обнаружена аллергическая кожная реакция, еще у одного возникла генерализованная аллергическая экзантема. Нежелательные явления длились в группе пациентов, принимавших Вобэ-Мугос Е, в среднем в течение 4,8 дня, тогда как в группе пациентов, принимавших АЦ, — 8,6 дня. В качестве мер в группе Э у двух пациентов была снижена дневная доза препарата. В АЦ-группе в двух случаях (диарея, генерализованная аллергическая экзантема) лечение было прекра-

щено, в трех случаях было назначено дополнительное симптоматическое лечение. Все нежелательные явления не требовали дополнительного лечения и разрешились благоприятно. 25 больных из энзимной группы и 16 пациентов из АЦ-группы предъявляли жалобу на ПЗН. Не было выявлено существенных различий среди групп по интенсивности и частоте возникновения болей.

Таким образом, оценивая результаты сравнительного исследования эффективности Вобэ-Мугос Е и АЦ в терапии ОГ, можно сделать вывод, что оба препарата в отношении главных и дополнительных критериев обнаружили одинаковую эффективность при хорошей или очень хорошей переносимости (Billigmann P. W., 1995). Комбинированный ферментный препарат, однако, вызвал значительно меньше побочных эффектов, чем АЦ. Таким образом, в нескольких исследованиях, проведенных со схожими условиями, Вобэ-Мугос Е показал, в целом, такую же эффективность, как и АЦ. Вместе с тем остается открытым вопрос о влиянии препарата СЭТ на частоту и течение ПЗН. В литературе описаны примеры положительного влияния препарата Вобэ-Мугос Е на ПЗН при ОГ, в том числе уже представленные выше. Клинические преимущества использования препарата Вобэ-Мугос Е в сравнении с АЦ приведены М. Wolf, К. Ransberger (1972); W. Bartsch (1983); D. Benakova (1993); М.-W. Kleine (1994):

- доказанное более эффективное воздействие на ПЗН (не проявляется или очень быстро исчезает);

- минимальные побочные эффекты;

- отсутствие ограничений к приему Вобэ-Мугос у пациентов с заболеваниями печени и почек (за исключением случаев проведения гемодиализа);

- возможны комбинации Вобэ-Мугос Е с виростатиками (противогерпетические препараты) и другими препаратами.

В контролируемом проспективном рандомизированном сравнительном исследовании Т. Luger (1991), сравнивавшим эффективность комбинации Вобэ-Мугос Е с АЦ и комбинации преднизолона с АЦ, в качестве основного критерия для статистической оценки было выбрано возникновение ПЗН. В исследование были включены 67 пациентов с *Herpes zoster*. Из них 34 пациента получали Вобэ-Мугос Е (ежедневно 3 раза по 5 таблеток) и АЦ (5 мг/кг массы тела через каждые 8 ч внутривенно), а 33 — преднизолон (с 1-го по 5-й день пациенты получали дополнительно 1 раз в сутки 50 мг преднизолона, на 6-й день — 1 раз в сутки 40 мг, на 7-й день — 1 раз в сутки 30 мг, на 8-й день — 1 раз в сутки 20 мг, на 9-й день — 1 раз в сутки 10 мг и на 10-й день — 1 раз в сутки 5 мг преднизолона) и АЦ

(5 мг/кг массы тела через каждые 8 ч внутривенно). Длительность лечения в обеих группах составила 10 дней.

Дополнительными критериями оценки эффективности лечения были: наличие сегментарной боли и сегментарного покраснения на 5-й или 10-й день и длительность пузырьковых высыпаний (в днях). Пациенты обеих групп были сопоставимыми в отношении возраста, роста, локализации *Herpes zoster* и пораженного сегмента. В группе, получавшей ферменты, было меньше пациентов женского пола, при этом средняя масса тела в этой группе также была меньше. Симптом эритемы на момент начала лечения был менее выражен в группе, получавшей ферменты ( $p = 0,02$ ). В группе, получавшей ферменты, ПЗН возникла у 8 пациентов (23,5 %); в группе, получавшей преднизолон — у 10 пациентов (30,3 %). Различие не было статистически достоверным (точный тест Фишера,  $p = 0,36$ ). Как в отношении сегментарного покраснения, так и в отношении сегментарной боли различия между группами в конце лечения не были статистически достоверными, тогда как в 5-й день существовал небольшой тренд в пользу группы, получавшей Вобэ-Мугос Е (эритема: 5-й день  $p = 0,06$ , 10-й день  $p = 0,43$ ; боли: 5-й день  $p = 0,06$ , 10-й день  $p = 0,34$ ). Это, в целом, согласуется с результатами описанных выше исследований. Пузырьковые высыпания сохранялись в обеих группах также в течение примерно одинакового срока. Эффективность препарата Вобэ-Мугос Е в терапии ОГ представлена в табл. 96.

Таблица 96

**Эффекты препарата Вобэ-Мугос Е при опоясывающем герпесе, по данным двойного слепого рандомизированного исследования (Kleine M.-W., 1994)**

Симптомы	Динамика клинических симптомов на фоне лечения
Стихание боли	Ослабление болевого синдрома в течение первых 7 дней лечения
Образование корочек	Начало образования корочек уже на 4-й день лечения
Рассасывание и заживление корочек	Заживление корочек уже на 10-й день лечения
ПЗН	При раннем начале лечения возможно предотвращение случаев ПЗН. Более высокая эффективность по сравнению с АЦ

Адекватная оценка эффективности полиэнзимной терапии в лечении тяжелого ОГ невозможна без сравнения эффективности Вобэ-Мугос Е с новым поколением виростатиков. Так, G. Gross (2003) исследовал эффективность и переносимость энзимотерапии в сравнении с валацикловиром (ВАЦ). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами

по технологии двойного моделирования приняли участие 160 больных. Первичные критерии эффективности определялись как результаты глобального теста по семи характеристикам эффективности:

- кумулятивная боль до 14-го дня;
- дополнительное применение анальгетиков;
- сегментарная боль;
- время до полного исчезновения боли и отмены анальгетиков;
- день, когда впервые обнаружено улучшение кожи;
- глобальная оценка эффективности врачом и больным по шкале из 5 пунктов;
- хорошее самочувствие по шкале фон Зерссена (Bf-S), Келлер и Рей.

Для индивидуальных критериев при выполнении глобального теста были обнаружены следующие результаты: критерий «время до исчезновения боли» оценен по Манн — Уитни (MW) и показал некоторое превосходство Вобэ-Мугос Е. По показателю «кумулятивная боль» у больных, принимавших энзимы, было небольшое превосходство над группой ВАЦ. По суммарному применению парацетамола (дневник пациентов) было обнаружено даже большее превосходство Вобэ-Мугос Е. По глобальной оценке эффективности врачом на 3-м визите было обнаружено небольшое превосходство Вобэ-Мугос Е. Результат глобального теста (MW) свидетельствовал о несколько более высокой эффективности Вобэ-Мугос Е. По глобальной оценке переносимости лечения врачом и больными отмечалось небольшое превосходство Вобэ-Мугос Е. Анализ неблагоприятных последствий лечения не показал разницы между группами.

Таким образом, анализ проведенных исследований позволяет считать терапию ГИ с использованием Вобэ-Мугос Е равноэффективной стандартной терапии АЦ, при этом в некоторых исследованиях продемонстрировано более значимое влияние СЭТ на болевой синдром (по балльной оценке и потреблению анальгетиков), сроки улучшения состояния кожи, снижение частоты развития ПЗН. Важно подчеркнуть, что в большинстве работ отмечена хорошая переносимость терапии энзимами при отсутствии значимых побочных эффектов. Вобэ-Мугос Е расширяет спектр современных эффективных и безопасных препаратов для лечения пациентов с ОГ.

## **10.6. Использование системной энзимотерапии у детей и подростков для лечения заболеваний урогенитального тракта**

Специалисты (Бельмер С. В., Коколина В. Ф., Короткий Н. Г. [и др.], 2007) с тревогой отмечают ежегодное увеличение распространенности у девочек и девушек-подростков различных клиниче-

ских вариантов данной патологии, в частности урогенитальных заболеваний (инфекционных — неспецифического и специфического генеза и первично-неинфекционных — преимущественно связанных с изменением реактивности организма гормонально-обменного, иммунодефицитарного и аллергологического генеза). Некоторые из них являются междисциплинарной проблемой (например, такие специфические вульвовагиниты, как гонорея, трихомониаз, микотический вульвовагинит, уреоплазменный и хламидийный вульвовагиниты, вирусные поражения, дифтерийный вульвовагинит, генитальный туберкулез).

Во-первых, практически все эти болезни достаточно трудно поддаются многокомпонентной методике традиционной терапии, которая к тому же чревата негативными последствиями; во-вторых, при всех этих патологических состояниях усовершенствованная технология СЭТ в виде сопроводительной терапии оказывает весьма высокий реабилитационный эффект в виде полного излечения больных.

В данном подразделе основное внимание уделено технологическим особенностям СЭТ при такой частой гинекологической патологии девочек и подростков, как урогенитальный хламидиоз (УГХ), папилломавирусная инфекция гениталий (ПВИГ) и урогенитальный микоплазмоз (УГМП). В настоящее время ПВИГ придает особое значение среди болезней, передающихся половым путем. Это связано не только с тем, что в последнее десятилетие число больных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) выросло более чем в 10 раз, но и с тем, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является этиологическим фактором интаэпителиальной неоплазии шейки матки, которая, по мнению многих исследователей, является предшественником рака. Не меньшая роль в подростковой предраковой гинекологической патологии отводится также и оптимизации терапии доброкачественных заболеваний шейки матки.

Усовершенствованная технология СЭТ предусматривает следующие позиции методической тактики и стратегии комплексного лечения:

- применение СЭТ должно быть ориентировано на базисные, индивидуальные (в том числе по возрасту) и нозологически определенные алгоритмы;

- сами алгоритмы СЭТ должны быть дифференцированными и предусматривать соответствующие схемы, которые учитывают клинико-синдромологические особенности, тип, тяжесть и характер течения заболевания (острый, затяжной или хронический процесс), стадию лечения больных (острая фаза, обострение, ремиссия, интермиссия), а также этап их реабилитации (стационар, санаторий, амбулаторное наблюдение).

*Способ применения и дозы препаратов СЭТ, рекомендованные фирмой-производителем.* Метод СЭТ разрешен к применению детям с 5-летнего возраста. Вобэнзим назначается детям с 5 до 12 лет из расчета 1 таблетка на каждые 6 кг массы тела ребенка в сутки, распределенная на 2—3 приема.

Суточная доза Флогэнзима — 1 таблетка на каждые 10 кг массы тела ребенка, распределенная на 2—3 приема. Таблетки следует принимать внутрь, не менее чем за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, не разжевывая, запивая водой (50—150 мл, в зависимости от возраста ребенка). Курсовые дозы и продолжительность лечения препаратами СЭТ указаны в табл. 97.

Таблица 97

### Технологии использования СЭТ

Нозологии	Курсовая доза	
	Вобэнзим	Флогэнзим
<i>В составе комплексной терапии:</i>		
Инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей, мочевыводящих путей	На весь курс антибактериальной терапии и 2 нед. после окончания	—
Рецидивирующие воспалительные заболевания дыхательных путей (иммунореабилитация часто болеющих детей)	Не менее 6 нед. в комплексной или монотерапии	—
Обструктивный бронхит	10—14 дней	—
Бронхиальная астма	4 нед.	—
Атопический дерматит	1,5—2 мес.	—
Ювенильный ревматоидный артрит	6 мес.	6 мес.
Хронический гепатит В	1-й месяц — по 7 таб. 3 раза в сутки; 2-й месяц — по 5 таб. 3 раза в сутки; с 3-го по 6-й месяц — по 3 таб. 3 раза в сутки	—
Профилактика и лечение послеоперационных осложнений	Предоперационная подготовка, курс 1—2 нед. Послеоперационное ведение больных 2—4 нед.	— 2 нед.

### Урогенитальный хламидиоз

Известно, что УГХ является одним из самых распространенных заболеваний, передающихся половым путем, играющих важную роль в этиологии воспалительных заболеваний репродуктивной системы, проявляющихся значительными нарушениями иммунологической реактивности, трудно поддающихся традиционной терапии,



склонных к хроническому течению и приводящих в итоге к бесплодию 10–15 % супружеских пар.

Целевое исследование включало динамическое наблюдение за 30 девочками, больными УГХ. Их произвольно разделили на две группы, получавших комплексное лечение по разным схемам: 1-я группа — контрольная, состоящая из 16 детей, получала курс сумамеда (5 дней: в течение 1-го дня — 10 мг/кг, в последующие — 5 мг/кг/сут) и 2-я группа — основная, включавшая 14 девочек, получала сумамед в курсовой дозе 30 мг/кг в три приема с интервалом 7 дней + препараты ИФН (по традиционной схеме) + Вобэнзим (в возрасте до 12 лет — в дозе 1 драже на 6 кг массы тела в сутки за 30–40 мин до еды, запивая большим количеством воды, в течение 3–4 нед., в зависимости от клинической динамики). Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям излеченности: купирование клинических проявлений, негативация результатов ПЦР-контроля, культурального исследования на хламидии и положительная динамика уровня диагностически значимых уровней антител.

В результате установлено, что при терапии по 1-й схеме выздоровление достигнуто у 75 % девочек, с рекомендацией повторного курса у остальных, тогда как по 2-й схеме — у 93 % детей, с полным излечением от хламидий. Кроме того, у них выявлялась положительная динамика показателей интерферонового статуса и Т-лимфоцитов, с нормализацией соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры ( $CD4^+/CD8^+$ ).

### *Папилломавирусная инфекция гениталий*

Анализировалась эффективность применения комбинации Вобэнзима в сочетании с индукторами интерферона у 120 больных. Контролем служили пациенты, не получавшие СЭТ. Вобэнзим назначали по схеме: 1-я неделя — по 5 драже 3 раза в сутки, 2-я — 3 драже 3 раза в сутки, затем сохраняли эту дозу в качестве поддерживающей в течение 2 мес. Иммуномодулирующие препараты (циклоферон, ридостин) вводили по общепринятой схеме, учитывающей гипореактивность организма больных ПВИ.

В результате курсового применения такой лечебной комбинации установлено, что на ее фоне, наряду с достижением хорошего и оперативного по срокам клинического эффекта (в виде резкого уменьшения и даже полной ликвидации воспалительных проявлений и папилломатозных образований у  $2/3$  пациентов, чего не выявлялось при традиционном лечении), у 89 % больных была выявлена нормализация показателей иммунного и интерферонового статуса (в контроле

не более 30 %). Это свидетельствует о больших перспективах уменьшить в данной группе больных риск развития рака шейки матки.

### *Урогенитальный микоплазмоз*

Несмотря на то что в литературе имеются лишь единичные сведения о хорошем результате применения СЭТ при данной патологии в детском возрасте, наличие высокой эффективности такой терапии у женщин репродуктивного возраста указывает на большие перспективы ее использования в педиатрической практике для ранней профилактики урогенитального микоплазмоза (УГМП). Доказана важная роль микоплазм в развитии такой тяжелой акушерско-гинекологической патологии, как: хориоамнионит, внутриутробная инфекция, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, инфекция новорожденных, послеродовая инфекция, бесплодие, воспалительные заболевания малого таза. Поэтому успешная борьба с УГМП на ранних стадиях является залогом сохранения и укрепления репродуктивного здоровья детей и подростков.

### *Доброкачественные заболевания шейки матки*

Несмотря на то что доброкачественные заболевания шейки матки (ЗШМ) занимают в структуре гинекологической патологии у девочек подросткового возраста 10–15 %, большая медико-социальная важность этой проблемы очевидна, ибо ЗШМ нередко служат фоном для развития предраковых заболеваний и рака шейки матки. Именно поэтому в профильной литературе широко обсуждаются вопросы современной диагностики и лечения ЗШМ у девочек-подростков. Большое внимание при этом уделяется оценке информативности кольпоскопического и цитологического исследования, а также включения в методы обследования профильных больных топической диагностики генитальной инфекции и нарушений иммунного статуса.

Однако и до настоящего времени нет четкого алгоритма комплексной верификации и терапии девочек-подростков с различными заболеваниями шейки матки. Кроме того, не разработаны дифференцированные показания к таким диагностическим методам данной патологии, как цервикоскопия, биопсия шейки матки, выскабливание слизистой цервикального канала. Также весьма значительное количество научных публикаций посвящено проблеме лечения ЗШМ в подростковом возрасте с обсуждением, в частности, возможностей использования таких новых и перспективных способов, как применение Солковагина, криодеструкция, радиоволновая хирур-

гия, иммуномодуляция. Однако в профильных работах отсутствует сравнительная характеристика этих современных методов лечения, не проведен полноценный анализ эффективности каждого из них, а потому остаются не разработанными четкие показания к их выбору.

С целью оптимизации диагностики и лечения доброкачественных ЗШМ у подростков за период 2002—2005 гг. были обследованы 150 девочек-подростков в возрасте 14—19 лет с заболеваниями шейки матки: 114 (76 %) девочек с эктопией шейки матки, 36 (24 %) девочек с лейкоплакией шейки матки. Всем пациенткам, наряду с общеклиническим обследованием, производились кольпоскопическое (кольпоскопом с 16-кратным увеличением), бактериологическое, бактериоскопическое исследования, а также диагностика наличия наиболее часто встречающихся урогенитальных инфекций: хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной, герпетической, цитомегаловирусной методом ПЦР с типированием ВПЧ.

В комплексной терапии больных с доброкачественными формами ЗШМ у наблюдаемых девочек-подростков были использованы следующие методы: лечение Солковагином — 14 (9,3 %) пациенток; криодеструкция — 17 (11,3 %) пациенток; радиолечение аппаратом «Сургитрон» — 68 (45,3 %) пациенток, а также впервые у ряда из них (24—16 %) была проведена СЭТ препаратом Вобэнзим.

Пациенткам с эктопией шейки матки проводилось комплексное лечение. С учетом характера терапии все обследуемые были разделены на 4 группы:

I группа — 60 (40 %) больных с эктопией шейки матки и выявленными урогенитальными инфекциями. На первом этапе проводилось антибактериальное лечение (макролиды, антибиотики из группы тетрациклинов), иммуномодулирующее (свечи Виферон, свечи Генферон, Иммуномакс внутримышечно), а также системная энзимотерапия (Вобэнзим, Флогэнзим); на втором — хирургическое вмешательство — криодеструкция шейки матки (11 %), радиолечение аппаратом «Сургитрон» (29 %).

II группа — 36 (24 %) пациенток с лейкоплакией шейки матки. Проводилось антибактериальное, иммуномодулирующее лечение, а также СЭТ. Всем пациенткам проводилась биопсия шейки матки, с последующим радиолечением.

III группа — 36 (24 %) пациенток с эктопией шейки матки и нерегулярным менструальным циклом с момента менархе. Проводилась гормональная терапия оральными контрацептивами (Логест, Линдинет) в течение 3—6 мес.

IV группа — 18 (12 %) девочек с эктопией шейки матки, не предъявляющих жалоб, с регулярным менструальным циклом. Им проводилось контрольное наблюдение в течение 6—12 мес.

Эффективность использованных методов комплексной терапии оценивалась по совокупности результатов клинического, лабораторного и кольпоскопического исследования наблюдаемых больных и составила в исследованных группах: I группа — 98 %; II — 97 %; III — 71 %; IV — 56 %.

Таким образом, проблема лечения доброкачественных форм ЗШМ у подростков остается актуальной и нуждается в дальнейшем уточнении методов лечения. При этом очевиден факт того, что к терапии девочек-подростков с ЗШМ нужно подходить строго дифференцированно в зависимости от формы патологии и возраста. Кроме того, при комплексном подходе к лечению ЗШМ должны быть учтены возраст, наличие инфекций, гормональный фон. Следует учитывать, что, согласно наблюдениям, максимальную эффективность имеет комплексная терапия, которая включает комбинированное применение антибактериального, иммуномодулирующего, гормонального и хирургического лечения. При этом отмечаются большие перспективы применения метода СЭТ с преимуществами использования препарата Вобэнзим по оригинальной схеме, описанной выше (циклическая «детская» схема).

## Литература

Баткаев Э. А., Липова Е. В. Лечение генитального герпеса и уrogenитального хламидиоза : учеб. пособие. — М. : Изд-во РМАПО МЗ РФ, 1999. — 22 с.

Башлыкова М. В., Масюкова С. А., Каримова И. М. Совершенствование современных методов диагностики и лечения герпетической и цитомегаловирусной инфекции // Вестник дерматологии и венерологии. — 2001. — № 5. — С. 12–14.

Бельмер С. В., Коколина В. Ф., Короткий Н. Г. [и др.]. Системная энзимотерапия у детей и подростков / под общ. ред. А. Г. Румянцева, А. В. Картелишева, Н. С. Смирновой. — М. : Человек, 2007. — 60 с.

Заришнюк П. В., Исаков В. А., Михайлова И. А. Способ определения показаний к назначению терапии низкоинтенсивным лазерным излучением видимого и инфракрасного диапазонов // Патент РФ на изобретение № 2181302 от 20 апреля 2002 г. — 16 с.

Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Карпович Е. Ю. Использование вобэнзима в терапии генитального герпеса. — СПб. : Тактик-Студио, 2001. — 76 с.

Исаков В. А., Кнорринг Г. Ю., Стернин Ю. И. [и др.]. Иммунопатогенез и терапия простого герпеса : рекомендации для врачей. — СПб. : Тактик-Студио, 2008. — 87 с.

Кнорринг Г. Ю., Ремезов А. П. Применение системной энзимотерапии при лечении инфекционных заболеваний // Terra Medica. — 2004. — № 4. — С. 6–8.

Кошевенко Ю. Н., Смирнова Н. С. Новые патогенетические механизмы системной энзимотерапии // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 1999. — № 1. — С. 70–73.

Кошевенко Ю. Н., Смирнова Н. С. Оценка сравнительной эффективности моно- и полиэнзимной терапии // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 1999. — № 1. — С. 73–76.

Кулаков В. И., Гуртовой Б. Л., Орджоникидзе Н. В. [и др.]. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. — М. : ГЭОТАР Медицина, 2001. — 32 с.

Кулаков В. И., Сидельникова В. М. Системная энзимопатия в клинике привычного невынашивания // Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы / под ред. В. И. Кулакова, В. А. Насоновой, В. С. Савельева. — СПб. : Интер-Медика, 2004. — С. 151–163.

Лысикова М., Вальд М., Мasiновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3. — № 3. С. 48–53.

Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. — М. : Триада-Х, 2002. — 245 с.

Папаян А. В., Эрман М. В., Анигкова И. В. [и др.]. Инфекция органов мочевой системы у детей (этиопатогенез, диагностика и лечение) : пособие для врачей и студентов старших курсов. — СПб. : Изд-во ГПМА, 2001. — 56 с.

Плиева З. А. Клинико-иммунологические особенности урогенитального хламидиоза у девочек : дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 131 с.

Ремезов А. П., Неверов В. А. Современная стратегия и тактика этапного лечения больных с рецидивирующим герпесом // Terra medica. — 2004. — № 2. — С. 8–11.

Ремезов А. П., Кнорринг Г. Ю. Системная энзимотерапия как способ потенцирования антибактериальных средств // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — Т. 48. — № 3. — С. 30–33.

Репина М. А. [и др.]. Системная энзимотерапия в лечении гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2005. — Т. 4. — № 1. — С. 100–103.

Сафронова М. М. Значение герпесвирусной инфекции в патологии нижнего отдела гениталий : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2003. — 45 с.

Сидельникова В. М., Слепцова С. И., Ходжаева З. С. [и др.]. Вирус простого герпеса у пациенток с привычным невынашиванием // Актуальные проблемы невынашивания беременности : цикл лекций / под ред. В. М. Сидельниковой. — М., 1999. — С. 17–19.

Сизякина Л. П. Системная энзимотерапия при лечении аллергических и иммуноопосредованных заболеваний. — СПб. : Интермедика, 2006. — 360 с.

Системная энзимотерапия. Современные подходы и перспективы / под ред. В. И. Мазурова. — СПб. : Питер ; Некоммерческое партнерство издатель Санкт-Петербурга, 1999. — 224 с.

Системная энзимотерапия в гинекологии / под ред. М. А. Репиной, Г. Ю. Кнорринга. — СПб. : Человек, 2002. — 112 с.

Скрипченко Н. В., Кнорринг Г. Ю., Иванова В. В. [и др.]. Системная энзимотерапия при инфекционных заболеваниях у детей: собственный опыт и перспективы использования в практике // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4. — № 2. — С. 75–80.

Стернин Ю. И., Михайлов И. Б. Избранные вопросы клинической фармакологии и системной энзимотерапии. — СПб.: ИнформМед, 2010. — 32 с.

Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Баев О. Р. [и др.]. Генитальные инфекции. — М.: Династия, 2003. — 306 с.

Сундуков А. В., Стернин Ю. И., Евдокимов Е. Ю. [и др.]. Системная энзимотерапия вирусных инфекций // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8. — № 1. — С. 92—97.

Тец В. В. Бактериальные сообщества // Клеточные сообщества / под ред. В. В. Теца. — СПб.: Тактик-Студио, 1998. — С. 15—73.

Тец В. В., Заславская Н. В. Выживаемость бактерий, растущих диффузно и образующих газон, в присутствии гентамицина и ионов металлов // Труды РАЕН. — 2000. — С. 77—82.

Тец В. В., Кнорринг Г. Ю., Артеменко Н. К. [и др.]. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49. — № 12. — С. 9—13.

Arvin A. M., Pollard R. B., Rasmussen L. E. [et al.]. Cellular and humoral immunity in the pathogenesis of recurrent herpes viral infections in patients with lymphoma // J. clin. Invest. — 1980. — No. 65. — P. 869—878.

Bartsch W. Die Therapie des Herpes zoster mit proteolytischen Enzymen // Acta medica empirica. — 1983. — No. 3. — P. 122—124.

Billigmann P. W. Enzymtherapie — eine Alternative bei der Behandlung des Zoster // Fortschritte der Medizin. — 1995. — No. 113. — S. 39—43; 44—48.

Burke B. L., Steele R. W., Beard O. W. [et al.]. Immune responses to varicella-zoster in the aged // Arch. Intern. Med. — 1992. — V. 142. — P. 291—293.

Klaschka F. Enzyme anstatt Virustatikum // Zeitschrift für den Hausarzt. — 1994. — No. 9. — P. 42—49.

Kleine M.-W. Therapie des Herpes zoster mit proteolytischen Enzymen // Therapiewoche. — 1987. — V. 37. — P. 1108—1112.

Kleine M.-W., Ertl D. Introduction to Oral Enzyme Therapy and Its Use in Varicella zoster Treatment // Int. J. Tiss Reac XIX (1/2). — 1997. — Abstracts of 7<sup>th</sup> Interscience World Conference on Inflammation, Antirheumatics, Analgesics, Immunomodulators, May 19—21, Geneva, Switzerland.

Libický A., Nouza K. Systémová enzymoterapie // Česká a slovenská farmacie. — 1996. — V. 45. — P. 51—57.

Morton P., Thomson A. N. Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice // Med. J. — 1989. — V. 102. — P. 93—95.

MU-88107 Kombinierte Behandlung des Herpes Zoster mit WOBEMUGOS® und Aciclovir im Vergleich mit Prednisolon und Aciclovir (1991). — Thomas Luger. — 1988—1990.

MU-695 506 Efficacy and safety of an enzyme therapy in comparison with Valacyclovir in patients with Herpes Zoster (2000). — Gross G. — 1996—1998.

Sakalová A., Desser L., Gázová S. [et al.]. Výsledky randomizovanej studie v závislosti od postupu liečby pri mnohopočetnom myelóme // Klinická onkologie — 1996. — No. 4 (9). — P. 130—134.

Stauder G., Beaufort F., Streichhan P. Strahlentherapeutische Nebenwirkungen bei Abdominalkrebspatienten und deren Reduktion durch hydrolytische Enzympräparate // Dtsch. Zschr. Onkol. — 1991. — V. 23. — No. 1. — P. 7—16.

Wald M., Zavadová E., Poučková P. [et al.] Polyzyme preparation Wobe-Mugos® inhibits growth of solid tumors and development of experimental metastases in mice // Life Sciences. — 1998. — V. 62 (3). — P. 43–48.

Whitley R. J. Therapeutic approaches to varicella-zoster virus infections // J. Infect. Dis. — 1992. — V. 166. — S. 51–57.

## Глава 11

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

### 11.1. Перспективы терапии герпесвирусных инфекций

Среди большого числа препаратов, разрабатываемых для лечения ГВИ, лишь немногие достигли стадии клинического испытания. Основной прорыв в достижении антивирусной эффективности и безопасности препаратов произошел более 30 лет назад с открытием ацикловира, который продолжает оставаться важным и надежным противовирусным средством. Соединение обладает эффективностью в отношении ВПГ и ВОГ, а также зарекомендовал себя в клинической практике как крайне безопасное лекарственное средство.

До появления АЦ применение таких препаратов, как видарабин, идоксиуридин и  $\alpha$ -интерферон, вызывало проблемы, обусловленные их непостоянными антивирусными эффектами у людей, а также выраженной токсичностью при системном назначении. Открытие же АЦ явилось революционным достижением, а сам он теперь представляет собой первое поколение эффективных противогерпетических препаратов. Важно отметить два важных свойства АЦ — «игольчатость» механизма действия и крайне низкую токсичность. Несмотря на свою эффективность и безопасность, АЦ имеет ряд признаков, ограничивающих его клиническое применение. К ним относятся: умеренная *in vitro* активность против некоторых ГВ и плохое всасывание при пероральном приеме.

В стадии клинической разработки находятся несколько новых противовирусных препаратов, разработанных для применения при ВПГ- и ВОГ-инфекциях и преодоления указанных недостатков АЦВ, но сохраняющих высокую степень безопасности и переносимости



(Gnann Jr. J. W., 1994). Более того, соединения с анти-ЦМВ активностью, лишенные токсичности двух применяемых в настоящее время лекарств — ганцикловира и фоскарнета для внутривенного введения — могут также представлять собой важное достижение (Рахманова А. Г. [и др.], 1995; Chrisp P. [et al.], 1991).

Необходимо упомянуть о двух основных подходах, которые были применены для решения отмеченных проблем. Первый подход был нацелен на улучшение нуклеотидной структуры препаратов для достижения более высокой биоусвояемости, внутриклеточной фармакокинетики и противовирусной активности. Ранее были суммированы механизмы действия противовирусных соединений, воздействующих на синтез вирусной ДНК. Второй подход состоял в создании новых химических структур, которые обладают определенными механизмами действия для усовершенствования *in vitro* противогерпетической активности препаратов. Ниже предлагается обсуждение новых противогерпетических препаратов, которые были допущены для клинических испытаний (табл. 98).

Таблица 98

**Сравнительная характеристика ацикловира, валтрекса и фамвира**

Показатели	Ацикловир	Валтрекс	Фамвир
Биодоступность, %	15–20	54–70	77
Спектр противовирусной активности (в убывающем порядке)	ВПГ-1 – ВПГ-2 – ВВЗ – ВЭБ – ВГВ – ЦМВ – ВГЧ-6 и ВГЧ-7	ВПГ-1 – ВПГ-2 – ВВЗ – ВЭБ – ВГВ – ЦМВ	ВПГ-1 – ВПГ-2 – ВВЗ – ЦМВ
Режим дозирования при генитальном герпесе:			
первичном	200 мг 5 раз в сутки, 7–10 дней	500 мг 2 раза в сутки, 5–10 дней	250 мг 3 раза в сутки, 7 дней
рецидивирующем	200 мг 5 раз в сутки, 5 дней	500 мг 2 раза в сутки, 3–5 дней	125 мг 2 раза в сутки, 5–7 дней
Доза для профилактики (супрессии) рецидива ГГ	800 мг 5 раз в сутки	200 мг 4 раза в сутки, или 400 мг 2 раза в сутки	250 мг 2 раза в сутки
Режим дозирования при опоясывающем герпесе	800 мг 5 раз в сутки, 21 день	1000 мг 3 раза в сутки, 7–14 дней	250 мг 3 раза в сутки, 7–14 дней

**Фамцикловир/пенцикловир.** Подобно АЦ и ганцикловиру, пенцикловир (ПЦВ) также является ациклическим аналогом гуанозина, способного подавлять синтез вирусной ДНК. Несмотря на проявление активности при внутривенном применении, ПЦВ крайне плохо всасывается при пероральном приеме. Диацетат пенцикловира, фамцикловир (ФЦВ), всасывается в тонком кишечнике и быстро

превращается в стенке кишечника и в печени в активное соединение — пенцикловир.

После перорального приема ФЦВ биоусвояемость ПЦВ составляет около 77 %. ПЦВ не метаболизируется, а выводится из организма в неизменной форме с мочой. Период полужизни в плазме для антивирусных нуклеозидов в основном совпадает с таковыми для ПЦВ и АЦ (2,5 ч).

В отношении механизма действия между ПЦВ и АЦ существуют некоторые качественные различия, касающиеся динамики их фосфорилирования, стабильности и концентрации трифосфатных производных, а также аффинности к вДНК полимеразе. ПЦВ легко проникает как в вирусинфицированные, так и в непораженные клетки. Однако противогерпесвирусная селективность ПЦВ основывается на его быстром фосфорилировании с образованием только в пораженных клетках активной формы — ПЦВ-трифосфата (ПЦВ-ТФ). Вирусная ТК определяет протекание начальной скорости-лимитирующей реакции фосфорилирования с образованием ПЦВ-монофосфата; образование трифосфата уже осуществляется клеточными ферментами.

Перевод АЦ в АЦ-ТФ происходит по аналогичной схеме и обладает подобной селективностью, однако уместно упомянуть о различиях в скорости фосфорилирования и во внутриклеточной стабильности нуклеозид-трифосфатов, характерных для ПЦВ и АЦ. По сравнению с АЦ, ПЦВ преимущественно поглощается и фосфорилируется именно ВПГ- и ВВЗ-инфицированными клетками. К тому же, ПЦВ-ТФ обладает крайне длительным внутриклеточным периодом полужизни в инфицированных клетках (7–20 ч против 0,7–1 ч для АЦ-ТФ). Но по сравнению с АЦ-ТФ для подавления ВПГ-ДНК полимеразы требуются более высокие концентрации ПЦВ-ТФ.

ПЦВ и АЦ имеют одинаковый спектр противогерпесвирусной активности и в одинаковых концентрациях вызывают 50 % подавление вирусной репликации ( $EC_{50}$ ) лабораторного и дикого штаммов ВПГ и ВВЗ. ПЦВ имеет ограниченную активность против ЦМВ, при этом сохраняя хорошую активность против ВЭБ.

Подавляющее большинство ацикловиррезистентных ВПГ- и ВВЗ-клинических изолятов должны были быть также перекрестно устойчивы и к ПЦВ. Несмотря на это, явление перекрестной резистентности проявлялось не всегда, поскольку были описаны такие ацикловиррезистентные штаммы, ТК и ДНК-полимеразы которых содержали мутации, при этом оставаясь полностью чувствительными к ПЦВ. В отношении ТК-штаммов ПЦВ обладал большей активностью по сравнению с АЦ, хотя и при более высоких значениях  $EC_{50}$ .

Фамциклоvir с успехом использовался при лечении 420 больных ОГ в дозах по 500 и 750 мг 3 раза в сутки в первые 72 ч от появления высыпаний (Gnann Jr. J. W., 1994; Chrisp P. [et al.], 1991). Получен положительный эффект по сравнению с плацебо. Более того, длительность ПГН уменьшалась со 128 дней в группе с плацебо до 62 и 55 дней в группах, где назначали препарат по 500 и 750 мг соответственно. У пациентов старшей возрастной группы, имеющих риск развития ПГН, наблюдался даже более выраженный терапевтический эффект.

Пероральный прием ФЦВ по 250 мг 2 раза в сутки в течение 4 мес. также являлся эффективным при лечении ГТ у женщин с частыми рецидивами. Пролеченные 40 пациенток с часто РГГ отмечали сокращение сроков боли и зуда, отека и заживления, сокращали сроки обнаружения вируса.

**Валациклоvir (ВАЦ).** В силу низкой биоусвояемости АЦ при пероральном приеме (15 %) определенные надежды возлагались на разработку пролекарства, что могло бы улучшить как эффективность, так и удобство применения. Соединение L-валил-ациклоvir, или валациклоvira гидрохлорид, обладает большей биоусвояемостью при пероральном приеме и до стадии трансформации в АЦ фосфорилированию не подвергается.

При пероральном приеме ВАЦ быстро всасывается и почти полностью превращается в АЦ, что, вероятно, происходит благодаря работе недавно описанного фермента кишечника и печени, ВАЦ-гидроксилазы. Механизм действия и ингибиторная *in vitro* активность АЦ были подробно охарактеризованы ранее. Результаты исследования фармакокинетики АЦ после приема ВАЦ, а также данные по оценке токсичности были сравнимы с таковыми для АЦ.

Пероральный прием ВАЦ приводит к повышению биоусвояемости АЦ в 3–5 раз. После приема ВАЦ средний период полужизни АЦ составляет  $3,1 \pm 0,5$  ч для всех тестируемых дозировок, что совпадает с показателями для АЦ. Ациклоvir представляет собой главный метаболит, обнаруживаемый в моче после приема ВАЦ, причем меньше чем 1 % самого ВАЦ выделяется в неизменной форме.

По итогам многонационального двойного слепого сравнительного изучения эффективности ВАЦ у лиц старше 50 лет с ОГ было показано, что пероральный прием ВАЦ по схеме 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 или 14 дней был эффективен: отмечено сокращение сроков исчезновения болевых симптомов от момента начала исследования. Аналогичным образом ВАЦ усиливал положительный эффект АЦ в отношении заживления кожных высыпаний. Переносимость препарата не отличалась от таковой для АЦ, также между терапев-

тическими группами не отмечалось различий и в проявлении побочных эффектов. Эти результаты также подтвердили высокую эффективность ВАЦ в терапии ГГ.

ВАЦ применяют для лечения инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ-1 и ВПГ-2. Препарат назначают при первичном ГГ по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, а при лечении рецидива инфекции — в тех же дозах в течение 5 дней. При ОГ ВАЦ назначают с первых дней высыпаний по 500 мг 3 раза в сутки в течение 2–3 нед., что снижает вероятность развития синдрома ПГН.

Для лечения ЦМВ-инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом одобрено внутривенное применение ганцикловира и фоскарнета. Проводятся клинические исследования по применению ганцикловира и фоскарнета в терапии инфекции, связанной с ВГЧ-6 у лиц после трансплантации стволовых клеток (Yoshikawa T., 2003). На сегодня из противогерпетических препаратов, находящихся на стадии клинического испытания, 5 являются аналогами нуклеотидов либо их пролекарствами; остальные препараты — это фосфорилированные нуклеозиды (нуклеотиды). Для управления ВПГ-инфекцией и ОГ внедрены в практику 4 нуклеотидных аналога: пенцикловир, фамцикловир, валацикловир и лобукавир. Также разрабатывается схема применения ВАЦ для предупреждения ЦМВ-инфекции, а фамцикловира и лобукавира — для лечения вирусного гепатита В. Для подавления ЦМВИ у лиц с ослабленным иммунитетом ведутся исследования по применению пероральных форм ганцикловира, лобукавира, ISIS 2922 и цидофовира. Также проводились исследования по применению соривудина при ОГ.

В то же время ведутся работы по применению п-докозанолла при ВПГ-инфекциях, а сидофовира — при ВПГ- и ЦМВ-инфекциях, а также для лечения других ВИ. В терапии ЦМВИ сложилось традиционное положение о том, что побочные эффекты от использования специфической терапии труднее контролировать, чем течение самой ЦМВИ, а применение этих препаратов в клинике объясняется лишь тяжестью заболевания и отсутствием более безопасных терапевтических средств. В целом проблема токсичности анти-ЦМВ средств продолжает оставаться одной из главных, хотя положение дел улучшилось в последнее время в связи с разработкой новых лекарственных форм. Сегодня используют таблетки валганцикловира (вальцит) для лечения и профилактики ЦМВИ у лиц со вторичной иммунологической недостаточностью. Препарат обладает низкой токсичностью, высокой клинической эффективностью и хорошей переносимостью. Показал высокую эффективность в доклинических исследованиях новый препарат марибавир (maribavir), который ингибирует синтез киназы UL97 ЦМВ, что способствует прекращению репро-

дукции ЦМВ в клеточной культуре. Механизм действия этого препарата сходен с действием антивирусного препарата ганцикловира (Prichard M. N., 2009).

Напротив, анти-ВПГ препараты всегда обладали достаточной безвредностью, служа стандартом безопасности, которой должны удовлетворять все вновь появляющиеся химические соединения. Таким образом, в настоящее время мы окончательно вступили в эпоху противовирусных препаратов второго поколения, предназначенных для лечения герпесвирусных заболеваний. Толчком к усовершенствованию препаратов этой группы послужили известные трудности, связанные с пероральным приемом нуклеозидов, однако итогом работы стало достижение более высоких клинических результатов в отношении ПГН и эпизодического лечения ГГ.

Важным является сообщение *об ингибиторах хеликаз и праймаз* — первых ненуклеозидных антивирусных соединениях, которые, согласно доклиническим данным, значительно превосходят по действию современные средства лечения ВПГ-инфекции (Crute J. J., 2002; Kleymann G., 2003). Хеликаза и праймаза — это ферменты ГВ, которые «разворачивают» вДНК и начинают ее транскрипцию, т. е. участвуют в начальных этапах репродукции вирусов герпеса. Разработанные препараты ингибируют указанные ферменты, прерывая цикл размножения ВПГ. Так, при лечении экспериментального ГГ у морских свинок (ВПГ-2) использовали препарат ВАУ57-1293 и получили эффект от лечения значительно выше, чем при использовании ВАЦ: быстрее проходили клинические симптомы ГГ, значительно продолжительнее был период ремиссии. Некоторые характеристики другого нового препарата BILS 179 BS: ИД<sub>50</sub> (доза препарата, ингибирующая вирусную репродукцию на 50 %) была в 5—50 раз ниже, чем у АЦ и ВАЦ, и в 10—50 раз ниже, чем у ФЦВ. Индекс селективности в 8 раз выше, чем у АЦ и ВАЦ, и в 10 раз выше, чем у ФЦВ. Существенные различия выявлены в частоте резистентности вирусов герпеса к ХП: к АЦ, ВАЦ, ФЦВ —  $1 \cdot 10^{-3}$ , а к ингибитору хеликаз-праймаз — от 0,5 до  $4 \cdot 10^{-6}$ , т. е. намного реже (Kleymann G., 2003). Несомненно, препараты ингибиторы хеликаз-праймаз позволят значительно повысить эффективность терапии рецидивирующих ГВИ, улучшат качество жизни пациентов.

Несмотря на очевидные успехи в разработке противогерпетических препаратов значительно больше предстоит сделать для определения роли каждого из них в лечении ГВИ. На повестке дня остается разработка нового поколения высокоизбирательных и удобных для применения лекарств против ЦМВ и вновь открываемых видов герпесвирусов.

В этой главе приводятся сведения об основных противогерпетических препаратах, используемых при лечении ГВИ различной этиологии. Подробно данные вопросы изложены в руководствах (Ершов Ф. И., 2006; Ершов Ф. И., Романцов М. Г., 2007; Ершов Ф. И., Исаков В. А., Беккер Г. П. [и др.], 2008; Шишкин М. Д., Исаков В. А., Ермоленко Д. К. [и др.], 2005; Ющук Н. Д., Степанченко А. В., Деконенко Е. П., 2005).

## 11.2. Противогерпетические химиопрепараты

В последние годы выявлена большая группа соединений, в основе противовирусного действия которых лежит способность утилизировать вирусспецифические ферменты. В зависимости от механизма антивирусного действия они подразделяются на следующие группы:

- аномальные нуклеозиды, которые превращаются в активные нуклеозиды при помощи вирусспецифической тимидинкиназы;
- соединения, преимущественно ингибирующие активность вирусспецифической ДНК-полимеразы и синтез вирусных ДНК;
- специфические ингибиторы с другим механизмом противовирусного действия (ингибиторы полимераз, АТФазы, хеликаз-праймаз и пр.).

### *Аномальные нуклеозиды*

**Ацикловир** — 9-(2-гидроксиэтоксиметил)-гуанин, ациклогуанозин, зовиракс, виролекс. Ацикловир стал первым высокоэффективным противогерпетическим препаратом, который блокирует синтез вДНК и защищает неинфицированные клетки. АЦ — аналог дезоксигуанозина и, подобно другим нуклеозидным аналогам, должен фосфорилироваться, прежде чем станет активным. Фосфорилирование, в результате которого образуется АЦ-ТФ — конечный активный продукт, нарушающий синтез вирусной ДНК, происходит в 3 этапа. Основной, 1-й этап фосфорилирования АЦ происходит под воздействием специфического фермента вируса герпеса — тимидинкиназы (ТК), причем этот процесс не наблюдается в сколько-нибудь заметной степени в неинфицированных клетках. Эффективность АЦ в отношении каждого герпесвируса определяется оптимальным сочетанием двух параметров: способностью к каталитическому превращению в инфицированных клетках в монофосфатную форму под действием вирусных ТК и способностью трифосфатных форм препаратов ингибировать вДНК-полимеразу. В России клиницисты имели возможность оценить этот препарат.

*Форма выпуска:*

- флаконы по 250 мг препарата в виде натриевой соли;
- таблетки и капсулы по 200, 400 и 800 мг препарата;
- суспензия, содержащая в 5 мл 200 мг препарата;
- мазь-крем с содержанием в 1 г 50 мг препарата (5 %);
- глазная мазь, содержащая в 1 г 30 мг препарата (3 %).

*Показания для внутривенного применения ацикловира:*

- инфекции, вызванные ВПГ у больных с тяжелыми нарушениями иммунной системы;
- профилактика заболеваний, вызываемых ВПГ у больных с высокой степенью иммунологических нарушений (иммуносупрессивная терапия при пересадке внутренних органов или костного мозга, аплазия костного мозга, вызванная применением цитостатиков, и др.);
- тяжелые формы первичной и рецидивирующей ГИ (поражение центральной нервной системы, внутренних органов, генерализованная инфекция, тяжелое течение первичного ГГ и др.).

Новорожденным при генерализованной ГИ ацикловир вводится в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 10–14 дней. Детям в возрасте от 3 мес. препарат вводится из расчета 250 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 8 ч.

Взрослым и детям старше 12 лет обычная дозировка составляет 5 мг/кг массы тела каждые 8 ч. При герпетических энцефалитах она может быть увеличена до 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч.

При назначении препарата пожилым больным рекомендуется наблюдение за уровнем клиренса креатинина. У больных с нарушением функции почек доза АЦ должна подбираться в соответствии с величиной клиренса креатинина (табл. 99).

*Таблица 99*

**Дозы ацикловира в зависимости от клиренса креатинина**

Клиренс креатинина, мл/мин	Дозировка ацикловира
25–50	Обычная доза вводится каждые 12 ч
10–25	Обычная доза вводится каждые 24 ч
0–10	Половина обычной дозы вводится каждые 24 ч сразу же после диализа

Продолжительность лечения зависит от состояния больного и тяжести течения заболевания. В среднем она составляет 5–10 дней. Продолжительность профилактического применения препарата определяется в соответствии с продолжительностью риска реактивации ГИ. При пересадке органов она обычно составляет 6 нед. АЦ вводится внутривенно капельно медленно, в течение не менее 1 ч. Более быстрое введение препарата может привести к развитию дис-



функции почек. В очень редких случаях возможно возникновение острой почечной недостаточности.

При внутривенном применении АЦ возможны тошнота, рвота, головная боль, кожные аллергические высыпания, повышение активности печеночных ферментов. Попадание АЦ при внутривенном введении в подкожную клетчатку может вызвать местную воспалительную реакцию.

*Показания к применению АЦ в форме суспензии, таблеток и капсул:*

- первичные проявления, а также рецидивы ГИ кожи и слизистых оболочек;

- профилактика ГИ у больных с иммунодефицитными состояниями различной этиологии, не затрагивающими глубоко основные функции иммунной системы;

- профилактика рецидивов ГИ у больных с часто рецидивирующим течением ГГ.

Для лечения острых проявлений ГИ у взрослых обычная доза составляет 200 мг 5 раз в сутки, у больных с иммунодефицитными состояниями различной этиологии она может быть увеличена в 2 раза. Детям в возрасте старше 2 лет препарат назначают в дозировке, адекватной таковой у взрослых. Для детей младше 2 лет рекомендуется  $1/2$  дозы для взрослых. Средняя продолжительность курса лечения обычно составляет 5 дней, у больных с первичной острой ГИ половых органов и у больных с проявлениями ГИ на фоне иммунодефицитных состояний различной этиологии — 10 дней.

У больных с тяжелыми иммунологическими нарушениями прием АЦ перорально может следовать за окончанием профилактического внутривенного применения препарата. Средняя продолжительность профилактического курса — от 3 до 6 мес. Дозировка варьирует от 200 мг 3 раза в сутки до 800 мг 2 раза в сутки.

Для профилактики острых проявлений заболевания при часто рецидивирующей ГИ половых органов АЦ обычно применяют по следующей схеме: 400 мг 2 раза в сутки. Необходим индивидуальный подбор адекватной дозировки препарата, которая может составлять от 200 мг 2 раза в сутки до 200 мг 5 раз в сутки. При невозможности проведения вакцинотерапии продолжительность профилактического курса может составить 12 мес. После перерыва, в случае необходимости, он может быть продолжен.

У больных с нарушением функции почек, если уровень клиренса креатинина меньше 10 мл/мин, АЦ применяется по 200 мг каждые 12 ч.

В редких случаях при приеме АЦ *per os* у больных могут отмечаться головная боль, тошнота, рвота, жидкий стул, развитие анорексии, отека языка, болей в ногах.

*Показаниями к применению 5 % крема АЦ являются:* манифестные формы ГИ кожи и слизистых оболочек, протекающие с умеренной клинической симптоматикой.

Крем наносят на пораженные участки кожи и слизистых оболочек 5 раз в сутки. Средняя продолжительность лечения составляет 5–7 дней, в случае необходимости она может быть увеличена до 10 дней. В редких случаях на месте нанесения препарата отмечаются гиперемия, небольшая сухость и шелушение кожных покровов.

Для лечения герпетического кератита применяется 3 % глазная мазь АЦ. Полоска глазной мази длиной 10 мм вносится в нижний конъюнктивальный мешок 5 раз в сутки каждые 4 ч. Продолжительность лечения язвенных форм кератита составляет 7–10 дней, интерстициальных форм – 10–20 дней. После исчезновения клинической симптоматики заболевания лечение продолжают не менее 3 дней. У небольшого числа больных в месте нанесения глазной мази может появляться быстропроходящее невыраженное ощущение жжения.

В ряде случаев на фоне применения препарата отмечено развитие поверхностной точечной кератопатии. Она не требует преждевременного прекращения лечения, ее заживление происходит без видимых нежелательных последствий.

*Противопоказания:* АЦ противопоказан лицам с повышенной чувствительностью к препарату. С большой осторожностью АЦ должен применяться у беременных. Несмотря на то что в ходе доклинических исследований не было выявлено мутагенного, тератогенного или канцерогенного действия препарата в терапевтических дозах, отмечено, что АЦ способен проникать трансплацентарно и накапливаться в амниотической жидкости, что потенциально может способствовать развитию его нефротоксического действия на почки плода. Осторожность требуется при применении препарата у лактирующих женщин, так как доказана его способность выделяться из организма человека через грудное молоко в неизмененном виде.

Открытое сравнительное параллельное рандомизированное многоцентровое изучение эффективности зовиракса (ацикловира) и алпизарина в терапии РГГ было проведено в 1994–1996 гг. (Борисенко Л. К., Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1997; Хахалин Л. Н. [и др.], 1996).

Зовиракс (ЗВ) назначали 26 больным РГГ в таблетках (200 или 400 мг) по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5–7 дней. Алпизарин (АЛ) – препарат российского производства [(2-С-В-Д)-глюкопиранозид-1,3,6,7-тетраоксиксантон]. Лечебная доза АЛ была по 100 мг 4 раза в сутки на протяжении 7–12 дней. Профилактический прием противовирусных средств проводили в течение 4 мес. в дозах: АЛ по

100 мг 2 раза в сутки, ЗВ по 400 мг 2 раза в сутки. В табл. 100 приведены результаты оценки клинической эффективности изученных препаратов при лечении больных РГГ.

Таблица 100

**Показатели клинической эффективности алпизарина и зовиракса при лечении рецидивирующего генитального герпеса**

Средние значения показателей	Больные, получавшие	
	алпизарин	зовиракс
Период вирусовыделения	3,6	1,8*
Число рецидивов в течение 4 мес. профилактического лечения на 1 больного	2,19	0,40*
Длительность леченого рецидива (в днях)	6,50	5,54**
Длительность ремиссий у больного в течение 4 мес. (в днях)	33,09	89,31*

\* $p < 0,05$ .

\*\* $p < 0,10$ .

Период вирусовыделения был достоверно короче на фоне ЗВ, число рецидивов за время наблюдения было меньше, а длительность ремиссии достоверно продолжительнее, чем при лечении АЛ. Среднее значение показателя тяжести течения болезни у больных на фоне лечения АЛ в 5 раз превосходит этот показатель в группе лиц, леченных ЗВ. В клиническом смысле это означает, что больные, получающие АЛ, более чем в 5 раз чаще и тяжелее болеют РГГ. Результаты наших исследований показали, что при РГГ профилактический прием ЗВ более эффективен, чем АЛ. Зовиракс обладает:

- в 3,8 раза большей способностью вызывать стойкие ремиссии;
- в 2,8 раза снижает количество больных, у которых продолжаются рецидивы на фоне приема препарата (среди не отказавшихся от лечения);
- в 15,8 раза реже приводит к отказу больных от продолжения терапии.

Зовиракс вызывает формирование стойкой ремиссии РГГ у 73 % пациентов, АЛ — лишь у 19 %. Среднее число рецидивов на фоне приема ЗВ в 5,5 раза меньше, чем при лечении АЛ. Во всех случаях отказ больных от продолжения профилактического лечения РГГ АЛ был связан с низким противорецидивным эффектом препарата. Клинический рецидив болезни продолжался, и тяжесть рецидива не уменьшилась на фоне приема АЛ. Прием ЗВ в 5,4 раза улучшает качество жизни пациентов по сравнению с АЛ (табл. 101).

*Монотерапия 5 % кремом АЦ герпетических поражений кожи.* Всего обследовано 90 человек, из них 70 больных ПГ и 20 здоровых доноров.

**Различия в клинической эффективности профилактического приема алпизарина и зовиракса при рецидивирующем генитальном герпесе**

Средние значения показателей	Больные, леченные	
	алпизарином (n = 26)	зовираксом (n = 41)
Формирование ремиссий	5/26**	30/41*
Количество больных, отказавшихся от лечения	10/26	1/41*
Доля больных с рецидивами на фоне лечения (среди не отказавшихся от лечения)	11/16	10/40*
Показатель тяжести течения болезни и снижение качества жизни по признаку «рецидивирующий генитальный герпес» (усл. ед.)	16,6	3,1*

\* $p < 0,05$ .

\*\*Числитель — количество больных с указанным признаком, знаменатель — число обследованных больных. Профилактический прием противовирусных средств проводили в течение 4 мес. в дозах: алпизарин по 100 мг 2 раза в сутки, зовиракс по 400 мг 2 раза в сутки.

*Схема лечения:* 30 больных основной группы получали местно 5 % крем зовиракса 3 раза в сутки 7—10 дней подряд дополнительно к БТ; 20 больным группы клинического сравнения в остром периоде болезни местно назначали 5 % линимент циклоферона (обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью), аппликации по 10 мин 3 раза в сутки в течение 7—10 дней. В 3-ю группу вошли 20 больных ПГ, которые находились только на базисной терапии (финлепсин, поливитамины, НПВП при выраженной экссудативной реакции), симптоматические средства.

Так, 75 % больных страдают ПГ от 1 года до 3 лет, 25 % — 4—5 лет. Частота рецидивов ПГ: 42 человека (60 %) имели 2—4 рецидива в год, 28 (40 %) — 5—6 рецидивов в год. Локализация везикулезной сыпи: у 52 больных (75 %) — кожа лица, шеи, пальцев рук; у 18 больных (25 %) — кожа в области наружных половых органов и промежности. Нередко пузырьковым высыпаниям предшествуют субъективные ощущения в месте будущих высыпаний, такие как болезненность, зуд, жжение, т. е. симптомы-предвестники, которые появляются за 20—36 ч до появления сыпи. У 50 % пациентов отмечаются продромальные явления в виде субфебрильной температуры, недомогания, слабости, головной боли. Увеличение регионарных лимфатических узлов, отеки и гиперемия тканей отмечались у 50 % больных с поражением кожи лица и у 30 % — при локализации герпеса на коже других областей.

При местном использовании 5 % крема ЗВ и 5 % линимента циклоферона (лЦФ) отмечена хорошая переносимость препаратов. Критерии эффективности местной терапии ПГ с поражением кожи указаны в табл. 102. Видно, что клиническая эффективность терапии ЗВ и лЦФ сопоставимы, а субъективные симптомы (боль, зуд, жжение) были менее продолжительными на фоне лечения ЗВ по сравнению с лЦФ и достоверно короче, чем в группе БТ. Интоксикация была более выражена при локализации герпетической сыпи на лице. Назначение крема ЗВ способствовало уменьшению продолжительности симптомов интоксикации и в целом сроков рецидива по сравнению с БТ. В то же время продолжительность ремиссии стала более значительной, чем лечение БТ.

Таблица 102

**Результаты местной терапии простого герпеса**

Показатели	Продолжительность симптомов (в днях) с учетом вида терапии		
	Зовиракс (n = 30)	5 % линимент циклоферона (n = 20)	Базисная терапия (n = 20)
Время везикуляции	2,1 ± 0,4*	2,4 ± 0,6	5,1 ± 0,9*
Боли, зуд, жжение	1,5 ± 0,4*	2,0 ± 0,3	2,4 ± 0,5
Отек, гиперемия	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,7 ± 0,3*
Продолжительность интоксикации	1,8 ± 0,3*	2,0 ± 0,25	2,9 ± 0,3*
Длительность рецидива	5,2 ± 0,3*	5,3 ± 0,3	9,8 ± 0,4*
Длительность ремиссии	95,0 ± 4,2*	90,0 ± 4,8	59,5 ± 4,0*

\*  $p < 0,05$  при сравнении эффективности терапии ЗВ и БТ.

Более 30 лет назад АЦ был разрешен к применению при лечении ВПГ-инфекций, и сегодня он продолжает оставаться важным и надежным противовирусным средством. АЦ обладает достаточной безвредностью и высокой терапевтической эффективностью. В заключение следует отметить, что АЦ широко используется для местной и системной терапии при лечении герпетических поражений кожи и слизистых оболочек как монотерапия, так и в сочетании с другими противовирусными, иммуностропными и антиоксидантными средствами, обеспечивая при этом синергидный или аддитивный эффекты.

**Валацикловир** (Валтрекс) — L-валиловый эфир ацикловира, новый противогерпетический препарат (производитель Глаксо-СмитКляйн). При пероральном приеме валацикловир (ВАЦ) превращается в организме в природную аминокислоту валин и ацикловир. Под действием вирусной тимидинкиназы происходит образование АЦ-монофосфата с последующим синтезом АЦ-ТФ, т. е. активной формы ацикловира. Процесс фосфорилирования завер-

шается под действием клеточных киназ. Синтезированный АЦ-ТФ конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, а включение аналога нуклеозида в цепь вДНК приводит к прекращению ее синтеза и блокаде репликации вируса. По ингибирующему влиянию на вДНК-полимеразу АЦ-ТФ более чем в 100 раз превосходит противогерпетический препарат пенцикловиртрифосфат (фамвир, см. табл. 98).

Максимальная концентрация ВАЦ в плазме составляет всего 4 % от уровня АЦ и наблюдается в среднем через 45–60 мин после приема препарата; через 3 ч ВАЦ в плазме не определяется. Связывание ВАЦ с белками плазмы очень низкое (15 %). В свою очередь усвояемость ВАЦ в 3–5 раз выше, чем АЦ при пероральном приеме. ВАЦ хорошо переносится больными, а из побочных явлений очень редко отмечаются диспептические явления. Валацикловир выпускается в таблетках по 500 мг.

*Показания к применению.* ВАЦ показан при лечении простого герпеса и опоясывающего герпеса.

ВАЦ способен предупредить образование поражений, если его назначают рано, при появлении первых симптомов рецидива простого герпеса. Дозировки ВАЦ у пациентов с почечной недостаточностью не выше, чем по 1000 мг 2 раза в сутки и даже 1 раз в сутки (при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин). При частоте рецидивов ГГ 6–8 раз в год и более с целью профилактики рецидивов ВАЦ назначают по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6–12 мес., либо по 1000 мг 2 раза в сутки (утром, вечером). Для профилактики реактивации ВПГ перед операцией следует назначать ВАЦ по 500 мг 2 раза в сутки за 1 день до предполагаемого оперативного вмешательства и еще в течение 10 дней после операции.

Дозировка ВАЦ при лечении ГГ: для лечения рецидива — по 500 мг 2 раза в сутки 5–7 дней, а для предупреждения рецидивов и передачи герпеса — по 500 мг 1 раз в сутки. Для пациентов с иммунодефицитом возможна дозировка по 500 мг 2 раза в сутки. Супрессивная терапия ВАЦ предотвращает рецидивы ГГ у 87 % пациентов. ВАЦ защищает от рецидивов ГГ: средний промежуток времени до наступления очередного рецидива составляет 309 дней, в группе плацебо — 30 дней.

Орофациальный герпес: для лечения рецидива — по 500 мг 2 раза в сутки 3–5 дней, «Импульс-терапия» по 2000 мг 2 раза в сутки. Профилактика рецидивов — по 500 мг 1 раз в сутки в течение 6–12 мес. и более.

*Эпизодическая супрессивная терапия:* ВАЦ — по 500 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней до возможного триггерного или важного события (экзамен, свадьба и др.).

*Хроническая супрессивная терапия:* ВАЦ — по 500 мг 1 раз в сутки в течение 6—12 мес. и более с целью снижения риска развития рецидивов, снижения риска передачи вируса, улучшения качества жизни пациентов.

На 3-м Международном конгрессе по проблемам ГИ (Стамбул, 1995) были доложены результаты клинических испытаний ВАЦ при лечении ОГ, ГГ и ЦМВИ. Лечение ВАЦ прошли 2000 больных РГГ. Одной группе пациентов назначали ВАЦ по 500 мг 2 раза в сутки, второй группе — по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней подряд. Третья группа получала АЦ по 200 мг 5 раз в сутки 5 дней и четвертая — плацебо. Показана сравнимая с АЦ эффективность ВАЦ, а также отчетливая эффективность ВАЦ по сравнению с плацебо. ВАЦ ускорял исчезновение всех основных клинических симптомов, предупреждалось появление везикулезных элементов у  $\frac{1}{3}$  больных по сравнению с контролем, причем не выявлено преимуществ ВАЦ при назначении по 1000 мг 2 раза в сутки по сравнению с дозой в 500 мг 2 раза в сутки. Более редкая по сравнению с АЦ частота приема ВАЦ выгодно отличает его от АЦ. Очень редко как побочное действие при приеме ВАЦ отмечались быстро проходящая головная боль и тошнота.

*Беременность и лактация.* При назначении ВАЦ в первом триместре беременности по 1000 мг/сут не отмечено повышение частоты врожденных пороков плода по сравнению с таковыми в общей популяции. Сведения о проникновении ВАЦ в грудное молоко отсутствуют. Целесообразно соблюдать осторожность при назначении ВАЦ кормящим женщинам.

*Противопоказания:* ВАЦ противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к ВАЦ, АЦ или любым компонентам ВАЦ.

В работе И. П. Лушковой (2007) представлена сравнительная оценка клинической эффективности монотерапии аналогом нуклеозида ВАЦ в превентивном режиме и терапии с использованием отечественного иммуномодулятора галавит. Уточнен механизм лечебного действия и подтверждена роль провоспалительных цитокинов в формировании ремиссии через 3 мес. на фоне терапии галавитом.

*Результаты.* В 1-й подгруппе (ВАЦ в превентивном режиме) стойкая ремиссия была у 75 % женщин, редкие и клинически легкие рецидивы ГГ отмечались у 25 % пациентов. Частота клинических рецидивов снизилась по сравнению с частотой до начала лечения на 89,4 % ( $0,08 \pm 0,01$  и  $0,758 \pm 0,05$  в месяц на 1 больную соответственно). Значительное укорочение рецидивов ГГ было отмечено уже в первые 2 мес. терапии ВАЦ. За период наблюдения в течение 6 мес. в 1,5 раза уменьшилась продолжительность леченых рецидивов до  $3,8 \pm 0,48$  дня по сравнению с нелечеными рецидивами ( $5,9 \pm 0,5$  дня).



Общее число продром на фоне терапии достоверно уменьшилось на 41,8 % по сравнению с периодом до начала лечения —  $0,337 \pm 0,02$  продромов в месяц и  $0,196 \pm 0,09$  в месяц на 1 больную соответственно. Если до терапии ВАЦ соотношение частоты продром/рецидив составляло в среднем 0,51, то на фоне лечения этот показатель увеличился до 2,45. Дальнейшее динамическое наблюдение за этой подгруппой больных в течение 3 мес. после отмены ВАЦ показало, что время от начала терапии ВАЦ до первого рецидива в среднем по подгруппе составило  $143,7 \pm 13,1$  дня, что в 5,4 раза превышает межрецидивный период до лечения ( $26,5 \pm 5,3$  дня). Таким образом, нам удалось уменьшить частоту рецидивов ГГ в 5,4 раза.

Во 2-й подгруппе (галавит) максимальный положительный эффект был достигнут только через 3 мес. после начала терапии. При этом стойкая ремиссия отмечалась у 84,2 % женщин. Частота клинических рецидивов снизилась на 25,2 % по сравнению с частотой до начала лечения ( $0,597 \pm 0,04$  и  $0,798 \pm 0,02$  в месяц на 1 больную соответственно) ( $p < 0,05$ ).

Время от начала терапии до развития рецидива ГГ в среднем составило  $34,6 \pm 6,2$  дня, что достоверно отличалось от показателей в 1-й подгруппе. Полученные данные свидетельствуют о том, что при терапии галавитом межрецидивный период был в 4,2 раза короче, чем на фоне приема ВАЦ. Подобные соотношения наблюдались на протяжении первых 3 мес. от начала лечения. Уже с 1-го месяца приема галавита мы отметили значительное укорочение самого рецидива ГГ. Леченые рецидивы были в 1,5 раза короче, чем до лечения ( $3,4 \pm 0,4$  и  $5,1 \pm 0,4$  дня соответственно) ( $p < 0,05$ ).

Частота продромов на фоне терапии в среднем составляла  $0,14 \pm 0,08$  в месяц на 1 больную. Соотношение продром/рецидив на фоне терапии галавитом увеличилось до 1,01, что достоверно отличалось от соотношения до терапии — 0,45 ( $p < 0,05$ ). Ремиссия на протяжении 3 мес. после отмены терапии во 2-й подгруппе в среднем продлилась  $97,8 \pm 8,9$  дня, т. е. была в 2 раза дольше, чем до терапии ( $47,3 \pm 5,3$  дня).

В 3-й подгруппе (плацебо) положительный клинический эффект не наблюдался ни у одной больной. Ремиссия после окончания приема плацебо продлилась в среднем  $29,7 \pm 5,9$  дня, что также достоверно отличалось от длительности ремиссии во 2-й подгруппе ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, с 1-го месяца лечения ВАЦ в превентивном режиме число рецидивов заболевания снизилось на 89,4 %. Только через 3 мес. терапии с использованием галавита, в отличие от ВАЦ, был достигнут максимальный положительный клинический эффект. В первые 3 мес. наблюдения после лечения галавитом частота кли-

нических рецидивов снизилась всего на 25,2 %, и только с 3-го по 6-й месяц число рецидивов ГГ снизилось на 80,2 %. Трехмесячный курс монотерапии ВАЦ и использование противовоспалительного иммуномодулятора галавита курсом 20 инъекций способствовали удлинению межрецидивного периода на протяжении 6 мес. наблюдения в 5,4 и 3,5 раза соответственно. После применения плацебо частота рецидивов не изменилась.

*Лечение опоясывающего герпеса Валтрексом.* В группе пациентов с нормальным иммунитетом при наличии боли средней или высокой интенсивности (или если наблюдается вовлечение глаза) Валтрекс назначают по 1000 мг 3 раза в сутки, 7–14 дней, так как он ускоряет исчезновение боли и уменьшает процент пациентов с болями, связанными с ОГ, включая острую невралгию и ПГН. Наилучший эффект достигается при начале противовирусной терапии не позднее 72 ч после появления сыпи. По показаниям — консультация окулиста. Валтрекс останавливает развитие сыпи при ОГ за 3 дня, образование корок и разрешение сыпи — за 5 дней, сокращает продолжительность зoster-ассоциированной боли на 13 дней по сравнению с АЦ (38 и 51 день соответственно) (Beutner K. [et al.], 1995).

**Фамцикловир (фамвир)** — новое противовирусное средство, активное против вирусов герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2, ВОГ, ВЭБ, ЦМВ) и вируса гепатита В. Фамцикловир (ФЦВ) является диацетил-6-деоксипроизводным пенцикловира. Пенцикловир является ациклическим аналогом гуанозина, способного подавлять синтез ВДНК.

Имеются качественные различия в механизме действия ПЦВ и АЦ, касающиеся динамики их фосфорилирования и концентрации трифосфатных производных. ФЦВ под действием пептидаз ЖКТ превращается в ПЦВ. Далее ПЦВ под влиянием ТК (специфический фермент вируса герпеса, который образуется только в инфицированной клетке) вируса герпеса последовательно фосфорилируется в монофосфат-ПЦВ, дифосфат-ПЦВ и далее в трифосфат-ПЦВ (действующее лекарство). Высокое средство ТК вируса герпеса к ПЦВ (в 100 раз выше средства к АЦ) обуславливает более высокие концентрации ПЦВ-ТФ. В клетках, инфицированных ВПГ и ВОГ, ПЦВ-ТФ (период полувыведения около 10 ч) в 10 раз стабильнее АЦ-ТФ. Таким образом, эффективность ФЦВ менее зависима от концентрации в крови ПЦВ, чем эффективность АЦ.

*Показания к применению.* Фамцикловир выпускают в таблетках по 125 мг, 250 мг и 500 мг, а также в виде 1 % крема пенцикловира для местного применения. ФЦВ назначают при ОГ по 250 мг 3 раза в сутки в течение 7–14 дней. Показана высокая эффективность ФЦВ: заживление кожных поражений, сокращение продолжительности болей такое же, как при назначении АЦ по 800 мг 5 раз в сутки, од-

нако ФЦВ применяют в меньшей дозе и с меньшей кратностью. ФЦВ оказался наиболее эффективным при лечении постгерпетических ганглионитов, ганглионевритов.

Известно, что шванновская клетка покрывает аксон снаружи и вырабатывает миелин. Считается, что миелин предотвращает рассеивание нервных импульсов и их переход на другие нервные волокна. Доказано, что фамвир проникает в шванновские клетки, непосредственно воздействуя на вирус герпеса (Bebault G. M. [et.al.], 1995; Sacks S. L. [et al.], 1994). Фамвир способствует уменьшению длительности болевого синдрома при ПГН. У молодых пациентов боль исчезала на 63-й день по сравнению со 119-м днем в группе плацебо. Если больные были старше 50 лет, то боли проходили на 63-й и 163-й дни соответственно (Dworkin R. H. [et al.], 1998). Препарат назначают по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней и более в сочетании с пироксикамом, препаратами интерферонов (или индукторов интерферонов), а также внутримышечными инъекциями трипсина, СЭТ, с приемом антиконвульсантов, антидепрессантов, седативных средств (см. главу 9).

При первичном ГГ ФЦВ назначают по 250 мг 2 раза в сутки 5–10 дней подряд, а для купирования рецидива ГГ — по 125–250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. При этом значительно сокращаются сроки обнаружения вируса, отечности и заживления, а также уменьшаются чувствительность, боль и зуд по сравнению с больными, получающими симптоматическую терапию. При частоте рецидивов ГГ 6–8 раз в год и более с целью профилактики рецидивов ФЦВ назначают по 250 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес. В редких случаях при назначении ФЦВ отмечались головная боль либо диспептические явления. Фамвир эффективен в 83,3 % случаев при лечении пациентов с ГГ, вызванным ацикловир-резистентными штаммами ВПГ-1. Показан для лечения герпеса у ВИЧ-инфицированных больных.

Клинические испытания ФЦВ при лечении 375 больных ГГ, имеющих в анамнезе не менее 6 рецидивов в год, показали, что постоянное назначение препарата (по 125 мг или 250 мг 1–2 раза в сутки, или 500 мг 1 раз в сутки в течение 120 дней) достоверно увеличивало в 3 раза межрецидивный период по сравнению с группой контроля. Назначение ФЦВ показано и в случае выделения ацикловир-резистентных штаммов вируса герпеса.

Таким образом, фирма-изготовитель рекомендует следующие режимы дозирования препарата фамвир.

Простой герпес у пациентов с нормальным иммунитетом:

— при первичной инфекции (лабиальный и генитальный герпес): по 250 мг 3 раза в сутки 5 дней;

— при рецидивах ГГ: по 125 мг 2 раза в сутки 5 дней, либо по 1000 мг 2 раза в сутки 1 день;

— при рецидивах лабиального герпеса: 1500 мг 1 раз в сутки 1 день.

Супрессивная терапия (частота рецидивов более 6 раз в год): по 250 мг 2 раза в сутки, длительно.

Простой герпес у пациентов со сниженным иммунитетом: по 500 мг 2 раза в сутки, 7 дней. Если прием препарата начинается на стадии продрома или в первые 48 ч после появления высыпаний, эффективность лечения возрастает.

Опоясывающий герпес:

— у пациентов с нормальным иммунитетом: по 250 мг 3 раза в сутки 7 дней;

— у пациентов со сниженным иммунитетом: по 500 мг 3 раза в сутки 10 дней.

Офтальмогерпес: по 500 мг 3 раза в сутки 7 дней.

Для снижения длительности и частоты развития ПГН: по 250—500 мг 3 раза в сутки 7 дней.

1 % крем ПЦВ наносится тонким слоем на пораженные участки 4—5 раз в сутки в течение 5 дней или дольше. Показана хорошая переносимость и клиническая эффективность препарата: менее продолжительными оказались боль, жжение и зуд, а также общая продолжительность рецидива.

*Беременность и лактация.* Безопасность ФЦВ при беременности у человека не установлена, поэтому препарат не должен применяться у беременных и кормящих женщин. Информация о выделении ФЦВ с грудным молоком отсутствует.

*Противопоказания.* Сведения о гиперчувствительности к фамцикловиру.

**Ганцикловир** — 9-(1,3-дигидрокси-2-пропоксиметил) гуанин — синтетический нуклеозидный аналог гуанозина. (Синоним: сумевене.) Механизм действия сходен с таковым у АЦ, однако при встраивании в цепь ДНК он способствует некоторому удлинению цепи за счет свободной гидроксильной группы в гликозидной части молекулы. Происходит накопление мутантных молекул ДНК и подавление синтеза РНК и белка. Препарат не является строго облигатным терминатором роста цепи ДНК (Киселев О. И. [и др.], 1999). Ганцикловир имеет достаточный спектр действия, он активен в отношении ВПГ-1, ВПГ-2, ОГ, ЦМВ, ВЭБ. Причем ганцикловир обладает наибольшим сродством к ТК ВПГ-2, а для ТК ВПГ-1 лучшими субстратами являются соривудин и пенцикловир. Группа противоициомегаловирусных препаратов включает ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет и цидофовир.

Препарат назначают при ЦМВИ у лиц со сниженным иммунитетом (онкогематология, пересадка органов и тканей, ВИЧ-инфекция и СПИД). Применяется ганцикловир перорально (капсулы) во время еды по 1 г 3 раза в сутки как поддерживающая терапия у иммунокомпрометированных больных. Внутривенно из расчета 5 мг/кг массы тела медленно каждые 12 ч в течение 14–21 дня. Ганцикловир является токсичным препаратом, возможны диспептические расстройства, при дозе 20 мг/кг в сутки отмечается угнетение функции костного мозга (развитие анемии, лейкопении, тромбоцитопении).

Показана эффективность ганцикловира у ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным ретинитом, колитом, эзофагитом, пневмонией (удавалось добиться кратковременной ремиссии и снижения концентрации ДНК ЦМВ в лейкоцитах периферической крови в 1000 раз и более). В то же время среди пациентов, имевших энцефалит или миелит цитомегаловирусной этиологии, поражение ЦНС прогрессировало, несмотря на уменьшение концентрации ЦМВ в крови (Шахгильдян В. И. [и др.], 1999).

Лечение ганцикловиром обычно проводят в 2 этапа: индукция и поддерживающая терапия. Индукция: ганцикловир внутривенно 5–7,5 мг/кг (при нормальной функции почек) каждые 12 ч в течение 2–3 нед.

Поддерживающая терапия: ганцикловир внутривенно 5 мг/кг каждые 24 ч ежедневно или 6 мг/кг каждые 24 ч 5 дней в неделю; курс — 3 мес. Ганцикловир внутрь 1 г каждые 8 ч во время еды в течение 3 мес. Поддерживающая терапия необходима для большинства пациентов с иммунодефицитом. Если во время поддерживающей терапии происходит рецидив ЦМВИ, необходимо провести повторный курс индукции. Эффективность противовирусной терапии оценивается по клиническим признакам и концентрации ДНК ЦМВ в лейкоцитах периферической крови.

*Противопоказания.* Беременность, кормление грудью, повышенная чувствительность к АЦ. Требуется осторожность при лечении больных с нарушением функции почек, печени и с тиреотоксикозом (Ершов Ф. И., 1998).

**Валганцикловир** представляет собой пролекарство для перорального приема, которое в организме превращается в ганцикловир. Имеет значительно более высокую биодоступность — 60 %. Значительно менее токсичен, чем ганцикловир. Зарегистрирован в России.

*Показания к применению этиотропной терапии ЦМВИ* (Шахгильдян В. И., 2006). Лечение манифестной ЦМВИ:

- а) больные ВИЧ-инфекцией;
- б) реципиенты органов;

в) больные онкологическими заболеваниями (в частности, гемобластозами), получающие цитостатическую терапию;

г) дети, страдающие манифестной ЦМВИ (при условии превалирования преимуществ лечения над возможным риском);

д) пациенты с манифестной ЦМВИ, имеющие иммунодефицит иной природы (ожоговая травма, тяжелый стресс, длительный прием кортикостероидов и др.);

е) в случае инфицирования ЦМВ во время гемотрансфузий и развития острой клинически выраженной ЦМВИ.

*Лечение клинически выраженной ЦМВИ.* Биодоступность валганцикловира (вальцит) по сравнению с ганцикловиром для перорального приема выше в 10 раз. Схема применения: по 900 мг 2 раза в сутки перорально во время еды. Длительность терапии 14–21 день и более.

*Профилактика рецидивов манифестной ЦМВИ у больных с иммуносупрессией (поддерживающая терапия):*

— ганцикловир (цимевен): 5 мг/кг 1 раз в сутки в/в (5 мг/кг/сут);

— ганцикловир 3 г/сут перорально;

— валганцикловир (вальцит) по 900 мг 1 раз в сутки перорально.

Длительность поддерживающего курса составляет не менее 1 мес. и определяется результатами исследования крови на наличие ДНК ЦМВ.

Эффективность вальцита и внутривенного применения ганцикловира при индукционной терапии ЦМВ-ретинита у больных СПИДом (Martin G. [et al.], 2002)\*:

— прогрессирование ретинита: прием вальцита — 9,9 %, ганцикловира — 10 %;

— удовлетворительный клинический эффект: прием вальцита — 71,9 %, ганцикловира — 77 %;

— среднее время до первого рецидива ретинита: прием вальцита — 160 дней, ганцикловира — 125 дней.

**Цидофовир** — производное цитозина, ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Вводится внутривенно, обладает высокой нефротоксичностью (не зарегистрирован в России).

**Видарабин** (9-β-D-арабинофуранозиладенин; аденин арабинозид, Ара А) обладает широким спектром противовирусной активности в культуре клеток в отношении ДНК-геномных вирусов (Чижов Н. П., Ершов Ф. И., Индулен М. К., 1988; Вотяков В. И., Коломиец А. Г., 1991).

Препарат блокирует синтез ДНК в зараженных ВПГ-клетках. Проникший в клетку видарабин быстро метаболизируется, превра-

---

\* N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 346. — P. 1119–1126.

шаясь в 9-β-D-арабинофуранозилгипоксантин, который, в свою очередь, фосфорилируется под действием тимидинкиназы до моно-, а затем образует ди- и трифосфат. Видарабин-трифосфат является селективным ингибитором ДНК-полимеразы как вирусспецифической, так и клеточной. Установлено, что количество препарата, инкорпорируемого в вДНК, меньше, чем его количество, инкорпорируемое в клеточную ДНК. Поэтому в механизме противовирусного действия видарабина можно отметить два момента: ингибирующее действие на вирусспецифическую ДНК-полимеразу и опосредованное — на синтез вДНК за счет изменения метаболизма инфицированных клеток.

Противовирусная активность видарабина по отношению к ВПГ уступает АЦ. Он является препаратом выбора при лечении герпетических поражений ЦНС (энцефалит) и внутренних органов, одним из основных препаратов при лечении генерализованной герпетической инфекции новорожденных.

Для получения оптимального эффекта необходимо начинать лечение на ранних стадиях развития заболевания. Например, при начале терапии до наступления коматозного состояния. Препарат вводится внутривенно капельно медленно по 7–15 мг/кг массы тела с интервалом в 12 ч в течение 7–12 дней. Парентеральное применение видарабина затрудняется его низкой растворимостью (0,45 мг/мл при 25 °С), поэтому приходится вводить большие объемы раствора (более 2 л ежедневно взрослому пациенту с массой тела 70 кг), что может вызвать жидкостную перегрузку организма. Для повышения терапевтической эффективности видарабин можно комбинировать с ингибиторами аденозиндезаминазы — конформацином или пептостатином.

Для лечения герпетических кератитов препарат применяют в виде 3 % глазной мази. Аппликации мази при лечении язвенной формы кератита необходимо проводить через каждые 2 ч в течение 7–12 дней, при лечении интерстициальных форм срок лечения может быть продлен.

Существенным недостатком видарабина, кроме низкой растворимости, является не очень эффективное его прохождение через интактную кожу или слизистую оболочку.

Описан ряд побочных эффектов, развивающихся при внутривенном применении препарата. К ним относятся: слабость, тремор, крайне редко — психозы и галлюцинации. Возможны снижение аппетита, реже — появление анорексии, понос, повышение уровня печеночных трансаминаз.

**Цитарабин** — 4-амино-(1-β-арабинофуранозилцитозин); синонимы: Ара Ц, цитозин арабинозид, цитозар, арабинозилцитозин,



ялексон. Обладает ингибирующим действием в отношении ряда ДНК-содержащих вирусов, ВПГ, аденовирусов 2-го, 7-го, 12-го типов и др. В клетках, инфицированных вирусом, цитарабин с помощью дезоксицитидинкиназы последовательно превращается в моно-, ди- и трифосфат. Последний является активным метаболитом и мощным ингибитором ДНК-полимеразы, причем не только вирус-специфической, но и клеточной. Сообщается также об ограниченном, хотя и значительном, включении цитарабина в ДНК и РНК клеток.

В настоящее время цитарабин вследствие своего антиметаболического действия наиболее широко применяется в гематологической практике при лечении острых миело- и лимфобластных лейкозов. Хотя по силе своего ингибирующего действия по отношению к ВПГ цитарабин уступает лишь АЦ, для лечения герпетической инфекции препарат из-за высокой токсичности и иммунодепрессивных свойств используется крайне ограниченно, только при тяжелых поражениях ЦНС (энцефалиты), генерализованной герпетической инфекции.

Препарат при приеме внутрь неактивен. Вводится по 1–5 мг/кг массы тела, или 35–50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сутки внутривенно струйно медленно в течение 4–6 сут. В дальнейшем в случае необходимости лечение продолжают другим, менее токсичным препаратом.

Независимо от дозы препарата и исходного уровня лейкоцитов, спустя 24 ч после начала лечения цитарабином, отмечается тенденция к лейкопении, достигающей своего максимума к 7–9-му дню, снижение количества тромбоцитов становится заметным к 5-му дню от начала лечения.

*Побочное действие.* Описан так называемый синдром цитозара, возникающий в ряде случаев через 6–12 ч после применения препарата. Он характеризуется лихорадкой, недомоганием, миалгией, болями в костях, а иногда и в грудной клетке, макулопапулезной сыпью, конъюнктивитом. При развитии указанных явлений лечение цитарабином прекращают, для их купирования необходимо назначение кортикостероидов. У больных, получающих цитарабин, возможны как развитие анорексии, тошноты, рвоты, так и появление жидкого стула, аллергических высыпаний, дисфункции печени, повышение температуры. Описан еще целый ряд побочных реакций, которые встречаются реже — нарушение функции почек, головокружение, алоpecia, боли в животе, анафилактические реакции.

**Рибавирин** (1-β-D-рибофуранозин-1,2,4-триазол-3-карбоксамид); синонимы: виразол, рибамидил, вилона, виремид. Обладает широким спектром противовирусной активности в культуре клеток, ингибируя размножение многих ДНК-содержащих (аденовируса,

ВПГ, осповакцины, миксомы и др.) и РНК-содержащих (гриппа, парагриппа, кори, арбовирусы, энтеро- и риновирусы и др.) вирусов (Чижов Н. П., Ершов Ф. И., Индулен М. К., 1988; Вотяков В. И., Коломиец А. Г., 1991).

Биохимическая основа селективного противовирусного действия рибавирина до конца еще не ясна. Механизм противовирусного действия препарата включает подавление синтеза вирусных нуклеиновых кислот (ДНК или РНК).

*Показаниями к применению рибавирина* являются герпетические поражения ЦНС, генерализованная герпетическая инфекция, острые проявления герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек.

Существенное преимущество препарата — его хорошая переносимость. Рибавирин применяется перорально в капсулах по 200 мг 3—4 раза в сутки (600—800 мг) в течение 7—10 дней. Детям: по 10 мг/кг массы тела в сутки за 3—4 приема 7—10 дней.

*Побочное действие.* Крайне редко при его применении могут отмечаться головные боли, ощущение дискомфорта в эпигастральной области, обратимые явления анемии, повышение уровня билирубина в сыворотке крови.

**Идоксуридин** — (5-йод-2'-дезоксуридин; ИДУ, стоксил, дендрит, эманил, герплекс, керецид и др.). В основе противовирусного действия идоксуридина по отношению к ВПГ лежит его способность включаться в состав вДНК. Он фосфорилируется как вирусной, так и клеточной ТК, но в инфицированных вирусом клетках уровень ТК выше, что определяет селективную активность препарата. Идоксуридин в процессе фосфорилирования превращается в 5-идоксуридин-трифосфат, который, в свою очередь, существенно снижает эффективность фосфорилирования тимидина, внутриклеточную концентрацию тимидинтрифосфата и становится субстратом вДНК-полимеразы. В результате образуются дефектные популяции вирионов, не обладающие инфекционностью.

Идоксуридин применяется только местно, так как при системном лечении выявлены его токсичность, мутагенное и тератогенное действия. Показаниями к применению препарата являются кератиты, вызванные ВПГ. Назначают в виде 0,1 % раствора. Закапывают по 2 капли в конъюнктивальный мешок каждый час в течение дня и через каждые 2 ч ночью. Недостатками идоксуридина являются быстрое развитие устойчивости вирусов к препарату, цитотоксическое и аллергизирующее действие на конъюнктиву и роговицу.

**Ингарон** (производитель ООО «НПП „Фармаклон“») — отечественный препарат рекомбинантного ИФН-γ (международное непатентованное название: интерферон гамма). ИФН-γ (иммунный ин-

терферон) является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцентом которого в организме человека являются различные клетки (см. главы 4 и 12). Рецепторы к ИФН- $\gamma$  имеют макрофаги, нейтрофилы, НК (НК-клетки), цитотоксические Т-лимфоциты. Активирует эффекторные функции этих клеток, в частности, их микробицидность, цитотоксичность, продукцию ими цитокинов, супероксидных ( $O_2^-$ ) и нитозооксидных (NO) радикалов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов. ИФН- $\gamma$  блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку вирусных частиц, освобождает клетки от вируса. Повышает внутриклеточный синтез фермента олигоаденилатсинтетазы, который активирует эндонуклеазу. Эндонуклеаза, в свою очередь, участвует в процессах деструкции вирусных мРНК. Стимулирует образование фермента протеинкиназы, который блокирует синтез вирусных белков (Киселев О. И., Ершов Ф. И., Деева Э. Г., 2007). ИФН- $\gamma$  при этом вызывает цитотоксическое действие на вирус-инфицированные клетки.

Под действием ИФН- $\gamma$  ингибируется продукция ИЛ-4 (подавление аллергических реакций) и ИЛ-10, которые являются антагонистами ИФН- $\gamma$ . В отличие от других ИФН, повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов на разных клетках, повышая эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами (Киселев О. И., Ершов Ф. И., Деева Э. Г., 2007). ИФН- $\gamma$  обладает противовирусной, противобактериальной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью, т. е. полифункциональным действием. В онкологической практике для повышения эффективности лечения интерфероны используются в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Показано, что ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha/\beta$  ингибируют репликацию ВПГ-1 различными механизмами, а их комбинированное использование может повышать эффективность лечения (синергидное ингибирование трансляции генов ВПГ-1) (Klotzbucher G. R. [et al.], 1990). В эксперименте показано, что через 8 ч после внутривлагалищного инфицирования мышей ВПГ-2 в иммунокомпетентном организме концентрация ИФН- $\gamma$  достигала уровня, достаточного для противовирусного эффекта (Parr R., 1999).

*Показания к применению:* вирусный гепатит В и С, ВИЧ/СПИД-инфекция и туберкулез легких в комплексной терапии. Профилактика инфекционных осложнений у больных с хронической гранулематозной болезнью, лечение онкологических заболеваний. Генитальная герпесвирусная инфекция и опоясывающий герпес (*Herpes zoster*) в монотерапии, уrogenитальный хламидиоз, хронический простатит в

комплексной терапии. Лечение аногенитальных бородавок (вирус папилломы человека) и предотвращение рецидива заболевания.

*Противопоказания:* индивидуальная непереносимость, беременность, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет.

Ингарон выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения во флаконах по 100 000 МЕ и 500 000 МЕ активного вещества на 1 флакон. Содержимое флакона растворяют в 2 мл воды для инъекций. Препарат вводят ежедневно или через день. Отпуск по рецепту.

Также производится ингарон для интраназального введения во флаконах по 100 000 МЕ. Разрешен взрослым и детям старше 7 лет для лечения и профилактики гриппа и ОРЗ. Закапывают в носовые ходы по 2 капли 4–5 раз в сутки в течение 5–10 дней. Отпуск без рецепта.

*Побочное действие:* локальная болезненность и гиперемия в месте подкожного введения. Применение доз выше 1 000 000 МЕ может вызывать гриппоподобное состояние.

За рубежом имеется положительный опыт лечения ИФН-γ простого и опоясывающего герпеса, ЦМВИ, вирусных гепатитов В и С, гриппа и других ОРВИ, ГГ и папилломавирусной инфекции, дисплазий и рака шейки матки, других онкологических заболеваний (Mikloska Z. [et al.], 2001; Shupack J. [et al.], 1992; Spitos N. M. [et al.], 1990).

М. Р. Рахматулина (2007) оценила клиническую эффективность препарата ИФН-γ ингарона в терапии 15 больных ГГ, которые имели не менее 4 рецидивов в год. В основной группе 7 больным ингарон вводили подкожно по 500 000 МЕ 1 раз в сутки через день. Курс лечения состоял из 5 инъекций. В группе сравнения 8 больным назначали АЦ перорально по 200 мг 5 раз в сутки в течение 10 дней. После лечения в основной группе герпетическая сыпь сохранилась у 3 пациентов (42,8 %), болезненность в области высыпаний — у одного (14,3 %), зуд — у двух пациентов (28,6 %). В группе сравнения эти показатели составили 37,5 %, 12,5 % и 12,5 % соответственно. Через 40 дней после терапии клинические симптомы ГГ были у одного пациента основной группы, через 105 дней симптомы ГГ отсутствовали у всех больных обеих групп. В одном случае в основной группе отмечалось повышение температуры тела до 37,1 °С.

Таким образом, после монотерапии ингароном отсутствовали субъективные жалобы и клинические проявления ГГ у 85,7 % пациентов (Рахматулина М. Р., Мезенцева М. В., ФГУ ЦНИКВИ Росмедтехнологий, ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, 2007).

В 2011 г. было проведено исследование эффективности ингараона при аногенитальной папилломавирусной инфекции. 30 больных женского пола с диагнозом аногенитальные бородавки были разделены на 2 группы, по 15 человек в каждой. Все пациентки имели не менее двух рецидивов заболевания в течение года, предшествующего началу исследования. Диагноз подтвержден идентификацией ВПЧ в биоматериале методом ПЦР. Всем пациенткам проведена криодеструкция аногенитальных бородавок, после чего пациентки основной группы получали терапию препаратом ингараон по 100 000 МЕ 1 раз в сутки через день. Курс составил 5 инъекций. Эффективность лечения оценивалась на 11, 40 и 100-й день после терапии. В основной и в контрольной группах на 11-й день после терапии рецидивов выявлено не было. На 40-й день в основной группе был зафиксирован рецидив у 1 (6,7 %) пациентки, в контрольной — у 2 (13,3 %). На 100-й день исследования ни у одной из пациенток основной группы рецидивов не выявлено, а в группе сравнения рецидивы аногенитальных бородавок были зарегистрированы у 5 (33,4 %) пациенток, т. е. достоверно чаще ( $p < 0,05$ ). После терапии положительные результаты в основной группе были достигнуты у 93,3 % больных; частота рецидивов составила 6,7 % против 46,7 % в группе сравнения. Отмечена хорошая переносимость и безопасность терапии (Рахматулина М. Р., ФГУ ГНЦДК Минздравсоцразвития России, 2011).

**Альфарона** (производитель ООО «НПП „Фармаклон”») — отечественный препарат рекомбинантного ИФН- $\alpha$ -2b (международное непатентованное название: интерферон альфа-2b). Альфарона выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для интраназального введения во флаконах по 50 000 МЕ. Отпуск без рецепта.

Разрешен взрослым и детям (новорожденным, детям до 1 года и старше) для лечения и профилактики гриппа и ОРЗ. При первых признаках заболевания взрослым закапывают в носовые ходы по 3 капли 5–6 раз в сутки (разовая доза — 3 000 МЕ, суточная — 15 000–18 000 МЕ), новорожденным и детям до 1 года — по 1 капле 5 раз в сутки (разовая доза — 1000 МЕ, суточная — 5000 МЕ), детям от 1 до 3 лет — по 2 капли 3–4 раза в сутки (разовая доза — 2000 МЕ, суточная — 6000–8000 МЕ), детям от 3 до 14 лет — по 2 капли 4–5 раз в сутки (разовая доза — 2000 МЕ, суточная — 8000–10 000 МЕ) в течение 5 дней. Для профилактики — возрастную дозировку 2 раза в сутки в течение 5–7 дней.

Альфарона (инъекционная форма) — лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения во флаконах по 3 000 000 МЕ и 5 000 000 МЕ активного вещества на 1 флакон. Отпуск по рецепту.

*Способ применения и дозы:* внутримышечно, подкожно, в очаг поражения, субконъюнктивально или местно. Непосредственно перед

применением содержимое флакона разводят водой для инъекций (1 мл при внутримышечном введении и введении в очаг поражения, 5 мл при субконъюнктивальном и местном введении). Время растворения — до 4 мин. Разведенный препарат хранению не подлежит.

*Показания к применению:* в комплексной терапии у взрослых — вирусные острые и хронические гепатиты В и D, хронический гепатит С, вирусные менингоэнцефалиты (наиболее эффективен в первые 4 дня заболевания), вирусные заболевания глаз (в том числе герпетические и аденовирусные кератоконъюнктивиты), рассеянный склероз, онкопатология. В комплексной терапии детей: острый лимфобластный лейкоз в период ремиссии после окончания индуктивной химиотерапии (на 4–5-й месяц ремиссии), при респираторном папилломатозе гортани, начиная со следующего дня после удаления папиллом (Абрамов М. Е. [и др.], 2007).

*Противопоказания:* индивидуальная непереносимость, беременность, тяжелые формы аллергических заболеваний.

**Трифтортимидин** (5-трифторметил-2'-дезоксинуридин; ТФТ, вироптик, тригерпин и др.) оказывает ингибирующее действие в отношении ДНК-содержащих вирусов (герпес-, покс-, аденовирусов). Противовирусный механизм действия аналогичен таковому у идоксиуридина, отличие состоит в том, что в клетках препарат фосфорилируется в 12–15 раз быстрее, чем идоксиуридин. Кроме того, большинство вирусиндуцированных белков не синтезируется в присутствии этого соединения.

Препарат применяется в виде мази при герпетических поражениях кожи и слизистых оболочек в виде аппликаций 4–6 раз в сутки в течение 5–7 дней (Вотяков В. И., Коломиец А. Г., 1991).

Для лечения герпетических кератитов используется 1 % раствор трифтортимидина. Препарат закапывают в конъюнктивальный мешок по 1 капле каждые 2 ч в течение дня. После эпителизации герпетических поражений лечение продолжают еще 7 дней по 1 капле через 4 ч 5 раз в сутки (Чижов Н. П., Ершов Ф. И., Индулен М. К., 1988; Дундаров С., Нейкова Н., 1990).

### ***Соединения, преимущественно ингибирующие активность вирусспецифической ДНК-полимеразы и синтез вДНК***

Среди представителей этой группы соединений в настоящее время наиболее широкое практическое применение нашел фоскарнет.

**Фоскарнет** (фосфоноформат, фоскавир) является ингибитором ВПГ, ЦМВ, ВГЧ-6. Фоскарнет метаболизируется в инфицированных клетках, ингибируя синтез вДНК. Он взаимодействует с ДНК-полимеразой и, в меньшей степени, с РНК-полимеразой, связывается

с пирофосфатом и частично ингибирует нуклеозидтрифосфат, являясь конкурентным ингибитором пирофосфата. Клеточная ДНК-полимераза типа  $\alpha$  также чувствительна к препарату, но почти в 30 раз меньше, чем герпетическая вирусная полимераза. Применяется при ГИ кожи и слизистых оболочек, а также половых органов в виде аппликаций 3 % мази на места поражений. При тяжелом течении заболевания возможно внутривенное медленное (в течение 2 ч) капельное введение препарата по 60 мг/кг массы тела 3 раза в сутки в течение 10–14 дней (Чижов Н. П., Ершов Ф. И., Индулен М. К., 1988; Вотяков В. И., Коломиец А. Г., 1991).

При внутривенном применении препарата в ряде случаев может отмечаться развитие тромбофлебитов, снижение содержания гемоглобина, повышение уровня сывороточного креатинина.

**Пандавир** (производство Болгария, г. София). Активным компонентом пандавира является натриевая соль антибиотика Nigericin-a, который относится к группе карбоксильных полиэфирных ионофоров (Дундаров С., 1989). Пандавир активен против ДНК вирусов, подавляя синтез вДНК, а также вирусной ТК, не касаясь клеточных биосинтетических процессов. Препарат пандавир применяется в ранние сроки болезни для местного лечения путем многократного нанесения на пораженные вирусами участки кожи и слизистых. Пандавир рекомендуется при лечении ПГ кожи и ГГ, стоматитов, герпетических и аденовирусных поражений глаз, ветрянки и ОГ. Препарат назначали в виде 1 % мази или 1 % вагинальных суппозиторий 4–6 раз в сутки в течение 3–6 дней, максимальный срок лечения — 10 дней. Глазные капли пандавира закапывали в конъюнктивальный мешочек через час до 10–12 раз в сутки. Форма выпуска: 1 % мазь в тубиках по 15 г; 1 % вагинальные суппозитории по 12 штук в упаковке; глазные капли по 10 мл во флаконе.

### ***Специфические ингибиторы с другим механизмом противовирусного действия***

Сосуществование вирусов и организмов, которые они инфицируют, используя в качестве хозяина, свидетельствует о наличии эволюционного давления, влияющего как на иммунную систему хозяина, так и на сам вирус. С одной стороны, иммунная система хозяина распознает и нейтрализует вирус, а также инфицированные клетки организма, однако, с другой стороны, у вирусов формируются разнообразные механизмы избегания иммунной атаки. В целом, чем крупнее геном вируса, тем разнообразнее представлены у него механизмы, способствующие увеличению времени вирусной репликации и последующего распространения синтезированных вирионов. Кро-



ме того, у герпесвирусов обнаружена способность уклоняться от иммунного ответа через установление в организме хозяина состояния латентной инфекции. *Стратегии избегания иммунной атаки направлены на следующие звенья иммунной системы: гуморальный и клеточный иммунные ответы, а также эффекторное звено иммунитета* (Vossen M. T. M. [et al.], 2002). Представители герпесвирусов способны препятствовать реализации эффективного противовирусного иммунного ответа практически на каждом из указанных направлений. Распознавание вирусных эпитопов антителами, презентация вирусных антигенов на МНС-I и МНС-II молекулах, привлечение специфических клеток эффекторов, активация каскадов комплемента — все эти защитные реакции могут нарушаться при ГВИ.

**Алломедин гель** (производитель ООО «ШТАДА Маркетинг», Н. Новгород) — гидрогель для наружного применения, предназначенный для лечения и профилактики заболеваний кожи, вызываемых вирусами простого герпеса и папилломы человека, а также для ускорения регенерации поврежденных участков кожи.

Основным действующим компонентом алломедина является синтетический пептид аллоферон-3. Аллофероны — новая группа иммуностимулирующих противовирусных препаратов природного происхождения, включенная в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)\*.

Действие аллоферонов направлено на усиление распознавания вирусов и инфицированных ими клеток естественными киллерами, нейтрофилами и другими эффекторами естественного иммунитета. Высокая эффективность и безопасность аллоферона-1 клинически доказана на примере рецидивирующего ГГ. Инъекционная лекарственная форма аллоферона-1 выпускается под названием **аллокин-альфа** (регистрационное свидетельство № 002829/01 от 22.09.03). Аллоферон-3 представляет новое поколение аллоферонов, созданное с использованием методов протеомики на базе аллоферона-1.

Аллоферон-3 сохраняет все основные параметры биологической активности аллоферона-1 и в то же время обладает рядом свойств, которые делают его применение особенно перспективным в отношении вирусных инфекций кожи, а также связанных с этими инфекциями онкологических заболеваний.

Известные свойства аллоферона-3 делают его особенно перспективным в качестве средства для наружного применения. С этой целью ООО «Аллофарм» разработал гидрогель алломедин. Помимо основного действующего вещества в состав алломедина входит ряд

\* Выпуск V, Москва, 2004, раздел 20.1.2.2.3.2.

вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимую биодоступность аллоферона-3, стабильность и оптимальные физико-химические свойства композиции. Все компоненты разрешены к использованию в составе косметических и фармацевтических средств для наружного применения и известны своей безопасностью и нетоксичностью. Свойства алломедина обеспечивают высокую биологическую активность микродоз аллоферона-3, которые значительно меньше, чем используемые в терапевтических целях инъекционные дозы аллоферона-1.

Алломедин в настоящее время позиционируется в качестве лечебно-косметического средства. Однако результаты многолетних доклинических и клинических исследований аллоферонов позволяют рассчитывать на высокую эффективность применения алломедина в терапевтических целях.

**Алпизарин** [(2-С-В-D)-глюкопиранозид-1,3,6,7-тетраоксиксантон] обладает антивирусной активностью в отношении ДНК-содержащих вирусов группы герпеса. По сравнению с бонафтоном менее токсичен и легче переносится больными. Изучение фармакокинетики алпизарина у животных показало, что препарат проникает во все органы и ткани, включая ЦНС. Экспериментальные исследования в системе *in vitro* свидетельствуют об ингибирующем действии алпизарина на начальные этапы репродукции ВПГ в клетке (Коломиец А. Г., 1990). Алпизарин рекомендуется для лечения герпетических поражений различной локализации. Аппликации 2 % мази производятся на слизистые оболочки 4–6 раз в сутки в течение 5–10 дней, 5 % мазь наносится на кожные покровы 4–6 раз в сутки 5–10 дней. При более тяжелом течении герпетической инфекции алпизарин назначают внутрь по 1–3 таблетки (0,1 г) 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней. В тяжелых случаях для повышения эффективности проводимого лечения необходимо сочетанное применение различных лекарственных форм препарата.

**Бонафтон** (6-бром-1,2-нафтохинон) является первым отечественным антивирусным химиопрепаратом. Обладает активностью в отношении ВПГ и некоторых аденовирусов. Изучение фармакокинетики бонафтона показало, что препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, в первые часы после введения обнаруживается в моче и относительно равномерно распределяется в тканях внутренних органов (селезенка, печень, почки и легкие). Препарат плохо проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьер.

При поверхностных герпетических кератитах применяется в виде глазной 0,05 % мази 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней. При более глубоких поражениях глаз герпетической этиологии взрослым

внутри назначается по 0,1 г препарата 3–4 раза в сутки, детям — по 0,025 г 1–4 раза в сутки в зависимости от возраста. Одновременно закладывают за веки 0,05 % глазную мазь 3–4 раза в сутки.

При заболеваниях слизистой оболочки полости рта бонафтон назначают внутрь по 0,1 г 3–4 раза в сутки в течение 3–20 дней в зависимости от тяжести течения заболевания, одновременно местно проводят аппликации 0,25 % мази 4–6 раз в сутки на 5–10 мин. При обширных эрозиях применяют 0,05 % мазь.

При герпетических поражениях кожи и половых органов препарат назначают внутрь по 0,1 г 3–5 раз в сутки. Лечение проводят 5-дневными циклами с 1–2-дневными перерывами или двумя 10-дневными циклами с 3–5-дневными перерывами. Местно на очаги пораженной кожи наносят 0,5 % мазь 3 раза в сутки, а в области половых органов делают 4–6 аппликаций в сутки.

При местном применении бонафтона в ряде случаев возможно развитие явлений раздражения, проходящих после отмены препарата. При приеме внутрь в случае развития поноса или головной боли препарат отменяют.

**Девирс** (производитель ЗАО «Вертекс») — крем для наружного применения, содержит 7,5 % рибавирина, 15 г.

Рибавирин (1-β-D-рибофуранозил-1-Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) — синтетический аналог гуанозина с выраженным прямым противовирусным действием. Являясь нуклеозидным производным, рибавирин обладает широким спектром противовирусной активности в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

Используют при лечении генитального герпеса, поражений кожи у больных простым и опоясывающим герпесом, способствует уменьшению интенсивности болевого синдрома.

*Форма выпуска.* Крем для наружного применения в тубах по 15 г.

*Способы введения:* наружный.

*Фармакологическое действие* (Абрамова Т. В., Мерцалова И. Б., 2012):

- ингибирует фермент инозин монофосфатдегидрогеназу, тем самым уменьшая пул гуанозина, эффективен в сочетании с АЦ за счет воздействия на разные мишени репродукции вирусов герпеса;

- влияет на системный и местный иммунный ответ: усиливает пролиферацию активированных Т- и В-лимфоцитов, индуцирует преимущественный иммунный ответ по Th-1 типу. Повышает содержание ИЛ-2, ИФН-α и ИФН-γ, тем самым способствуя активации противовирусного клеточно-опосредованного иммунного ответа;

- вызывает прямые мутации в ДНК вируса и синтез дефектных вирусных частиц.

Известно, что клинический рецидив герпеса сопровождается локальной иммуносупрессией. При этом в местах локализации герпетической сыпи вирус сохраняется в стадии провируса в период ремиссии заболевания. Считают, что при рецидиве герпеса в первые 24–36 ч ВПГ проходит все стадии развития в эпителиальных клетках и коже, в процессе формирования везикул (Каламкьян А. А. [и др.], 1982). При легком течении ГГ в везикулах обнаруживают незрелые формы ВПГ с низкими инвазивными свойствами. У больных тяжелым ГГ отмечают угнетение местного клеточного иммунитета, наличие зрелых форм вируса (вирионы) и незавершенный фагоцитоз (Гребенюк В. Н., 1983). Таким образом, патогенетически обосновано местное применение средств с противовирусной и иммуномодулирующей активностью как монотерапии, так и в сочетании с системным использованием противогерпетических химиопрепаратов (синергидный эффект).

В ряде исследований показана высокая терапевтическая эффективность 7,5 % крема девирс при сочетанном применении с рибавирином (капсулы 800 мг внутрь) для лечения 74 больных ОГ, при лечении ПГН у 60 больных (с уменьшением в 5 раз интенсивности болевого синдрома по сравнению с плацебо), в комплексной терапии пациентов с ГГ и/или больных ОГ на фоне химиотерапии острых лейкозов (Fernandez H. [et al.], 1980; Niccolini G. F. [et al.], 1996; Romero P. L. A. [et al.], 2000).

**Панавир** (производитель ООО «Флора и Фауна», Москва) — представляет собой очищенный экстракт из побегов растения *Solatum tuberosum*. Основным действующим веществом препарата является высокомолекулярный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов, состоящий из ксилозы, рамнозы, арабинозы, глюкозы, галактозы, маннозы, а также уроновых кислот. В основу создания препарата панавир положены идеи лауреата Нобелевской премии, академика Н. Н. Семенова о биологически активных веществах, содержащихся в быстро делящихся клетках растений и обладающих барьерными (защитными) свойствами, а также научные основы физико-химических процессов их выделения.

По данным исследований, проведенных в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского на моделях *in vivo* и *in vitro*, панавир обладает противовирусной активностью в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов: ВПГ-1 и ВПГ-2, ЦМВ, вируса гепатита С, вирусов гриппа А и В, аденовирусов, вируса бешенства, кори, вируса клещевого энцефалита.

Особенности противовирусного действия препарата панавир: полностью подавляет экспрессию всех изученных (сверхранных, ранних и поздних) белков ВПГ-2 в течение 48 ч после заражения,

блокирует репликацию изученных вирусов, повышает выживаемость инфицированных клеток *in vitro*. В эксперименте эффективность панавира была не менее 70 % по всем вирусным инфекциям. Панавир оказывает выраженный антибактериальный (протективный) эффект на развитие экспериментальных инфекций, вызванных вирулентными штаммами *Kl. pneumoniae* и *S. flexneri* 516. Вместе с тем показано, что панавир не оказывает прямого бактерицидного эффекта. Индуцирует синтез ИФН в организме, повышает жизнеспособность инфицированных клеток. Панавир обладает противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим и анальгезирующим действием.

Показана способность панавира при парентеральном введении вызывать синтез эндогенных ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , активировать моноцитарно-макрофагальное звено иммунной системы, что сопровождается повышением неспецифической резистентности организма, подавлением синтеза провоспалительных цитокинов. При однократном введении панавира здоровым добровольцам отмечали увеличение концентрации ИФН в 2,7–3 раза по сравнению с фоновым уровнем, что соответствует терапевтическим дозам препаратов ИФН. Повышенный уровень ИФН сохраняется через 24 ч после инъекции.

Препарат панавир выпускается в виде 0,004 % стерильного раствора в ампулах по 5 мл для внутривенного введения (в изотоническом растворе натрия хлорида), защитного геля для наружного и местного применения 0,02 % по 3 г в тубе, суппозиторииев ректальных 200 мкг.

*Показания к назначению.* Панавир рекомендован для лечения рецидивирующего генитального и опоясывающего герпеса, офтальмогерпеса, ВЭБ- и ЦМВ-инфекций, папилломавирусной инфекции, вирусного гепатита С, клещевого энцефалита, вторичных иммунодефицитных состояний на фоне инфекционных заболеваний (табл. 103). Назначается при ЦМВИ у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Может применяться у женщин с хронической вирусной инфекцией и ИФН-дефицитным состоянием на этапе подготовки к беременности. Различными авторами отмечен хороший эффект при использовании панавира для лечения гриппа и ОРВИ, вирусного гепатита С, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, ГГ и ОГ, ВЭБ-инфекции, грибковых поражений кожи (Гомберг М. А. [и др.], 2005; Горская Е. И. [и др.], 2006; Зверков И. В. [и др.], 2008; Исаков В. А. [и др.], 2004; Редькин Ю. В. [и др.], 2008; Ратникова Л. И. [и др.], 2009; Скрипкин Ю. К. [и др.], 2009).

**Рекомендации к применению противовирусного препарата панавир\***

Инфекционные заболевания	Назначения
Рецидивирующий генитальный и назолабиальный герпес (ВПГ-1, ВПГ-2)	2 в/в инъекции 0,004 % раствора панавир по 5,0 мл с интервалом 48 ч, в момент рецидива. Гель защитный панавир наружно 3–4 раза в сутки
Цитомегаловирусная инфекция	5 в/в инъекций 0,004 % раствора панавир по 5,0 мл по схеме: 3 — интервал 48 ч, 2 — интервал 72 ч
Опоясывающий герпес	3–5 в/в инъекций 0,004 % раствора панавир по 5,0 мл с интервалом 48 ч. Гель защитный панавир наружно 3–4 раза в сутки
ВЭБ-инфекция	5 в/в инъекций 0,004 % раствора панавир по 5,0 мл по схеме: 3 — интервал 48 ч, 2 — интервал 72 ч
Папилломавирусная инфекция	5 в/в инъекций 0,004 % раствора панавир по 5,0 мл по схеме: 3 — интервал 48 ч, 2 — интервал 72 ч
Вторичные иммунодефицитные состояния на фоне инфекционных заболеваний	Обязательное удаление новообразований 5 в/в инъекций 0,004 % раствора панавир по 5,0 мл по схеме: 3 — интервал 48 ч, 2 — интервал 72 ч

\* Препарат панавир вводится внутривенно (в/в) струйно медленно на 5 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Убедительно показана возможность применения панавира для лечения и профилактики ПГН у больных ОГ (Скрипкин Ю. К. [и др.], 2009). У всех 58 пациентов с ОГ отмечена различная локализация характерной везикулезной сыпи: на коже головы и шеи, туловища, верхних конечностей, ягодиц и нижних конечностей. Так, 32 больным (1-я группа) назначили комплексную терапию АЦ по 800 мг 5 раз в сутки в течение 7–10 дней, панавир по 5 мл внутривенно 4 инъекции с интервалом 48 ч и наружную терапию. 26 пациентов (2-я группа) получали АЦ по той же схеме, НПВП, анальгетики и наружную терапию. Применение панавира приводит к укорочению общепризнаваемого синдрома, более короткому периоду везикуляции и формирования корок, эпителизации. Панавир снижает частоту и выраженность ПГН: в группе с применением панавира частота ПГН к 90-му дню после начала заболевания составила 12,5 %, в группе сравнения — 21 % (Скрипкин Ю. К. [и др.], 2009).

Высокая эффективность монотерапии панавиром в терапии больных ГГ показана М. А. Гомбергом, В. И. Сергиенко (2005). Для лечения 45 больных часто рецидивирующим ГГ назначали 3 внутривенные инъекции с интервалом 48 ч. Терапевтический эффект отмечен у всех больных наряду с положительной динамикой основных

иммунологических показателей. У 77,8 % пролеченных пациентов сроки ремиссии увеличились в 4–5 раз (от 4 до 12 мес.), у 22,2 % – в 2,5 раза (от 3 до 6 мес.).

Опыт ряда авторов показал высокую терапевтическую активность панавира при лечении рецидивирующего ГГ (Исаков В. А. [и др.], 2004). Под наблюдением находилось 65 больных женщин РГГ в возрасте от 20 до 50 лет. Распределение больных: 14 человек имели 3–4 рецидива ГГ в год (легкое течение), 34 пациентки – не более 6–8 раз в год (среднетяжелое течение) и у 15 больных рецидивы ГГ были более 8 раз в году (тяжелое течение). Продолжительность РГГ у пациенток была различной. Так, у 10 больных ГГ был менее 1 года, у 40 – от 1 до 5 лет, у 15 больных – 5–10 лет. Длительность рецидива также была различной (табл. 104, 105).

Таблица 104

**Влияние панавира на продолжительность рецидива  
генитального герпеса**

Количество больных	Продолжительность рецидива, сут	
	до лечения	после лечения
16	До 7	5,1
38	7–10	5,8
11	11–14	6,7
Всего: 65	<i>Средние значения сроков рецидивов, сут</i>	
	9,5	5,9

Таблица 105

**Эффективность панавира в терапии рецидивирующего  
генитального герпеса**

Локализация герпетических поражений	Количество больных	Эффективность терапии		
		Значительное улучшение	Улучшение	Отсутствие эффекта
РГГ, герпес ягодиц	50	35	9	6
Лабиаальный герпес	7	6	1	—
Опоясывающий герпес	8	2	2	4
Всего	65	43 (66 %)	12 (18,4 %)	10 (15,6 %)

Диагноз заболевания ставили клинически, эпидемиологически и подтверждали методами ПИФ с моноклональными антителами к ВПГ-1, ВПГ-2 и ПЦР. Проводили гематологическое и биохимическое обследования.

Для оценки эффективности лечения ГГ панавиром использовали следующие критерии: значительное улучшение – сокращение сроков рецидива и/или увеличение периода ремиссии в 2 раза и более;



улучшение — сокращение сроков рецидива и/или увеличение периода ремиссии менее чем в 2 раза и без эффекта — отсутствие эффекта от терапии. Учитывали результаты лабораторного обследования в динамике через 1, 3 и 6 мес. лечения, клинически наблюдали пациентов ежемесячно в течение полугода.

Панавир назначали в острый период болезни по 5 мл внутривенно медленно 1 раз в сутки трижды с интервалом 48 ч. Побочных и аллергических реакций не было. Показано, что у большинства больных субъективные признаки (зуд, жжение) проходили через 2—3 дня, неврологические симптомы исчезали через 5—7 дней, разрешение характерных везикулезных элементов сыпи происходило в течение 4—5 дней. Отдаленные результаты исследования через 6 мес. показали, что продолжительность рецидива сократилась после лечения, особенно в группах больных, имевших рецидив ГГ 10 дней и более. Средняя продолжительность рецидива после лечения панавиром уменьшилась с 9,5 до 5,9 дней ( $p < 0,05$ ).

Наиболее эффективной монотерапия панавиром оказалась у больных РГГ и герпесом ягодиц — у 44 из 50 лиц (88 %), а также у всех 7 больных с лабиальным герпесом. В случаях ОГ инъекции панавира были эффективны у 4 из 8 пациенток (50 %). Оценивая суммарную эффективность лечения панавиром больных рецидивирующим герпесом, можно сказать, что после лечения значительное улучшение наступило у 66 % больных, улучшение — у 18,4 % и эффект отсутствовал у 10 больных (15,6 %). В последующем этим 10 больным проводилась комплексная терапия герпеса (валацикловир, антиоксиданты, индукторы ИФН, местное лечение) (Исаков В. А. [и др.], 2004).

Защитный гель панавир имеет хорошие характеристики для использования в качестве наружного лечебного средства, выгодно отличающие его от мазей и кремов, так как он не имеет запаха и не оставляет жирного блеска.

Таким образом, панавир способствует сокращению продолжительности рецидива, более быстрому и безболезненному заживлению герпетических поражений кожных покровов и слизистых оболочек, а также увеличению продолжительности периода ремиссии, улучшая качество жизни больных ГГ. Препарат панавир рекомендуется для системной и местной терапии герпесвирусных и папилломавирусной инфекций.

**Полирем** — отечественный противовирусный препарат (Санкт-Петербург), сочетающий в себе противовирусное и иммуномодулирующее действие за счет химически связанных ремантадина и сополимера винилового спирта с N-виниламидоантарной кислотой (ВС-ВАЯК). Выбор производного адамантана — ремантадина (одного из компонентов для синтеза препарата полирем) — обуслов-

лен его способностью блокировать сорбцию различных вирусов на поверхности клеток. Это действие носит неспецифический характер, поэтому полирем, несколько уступая по активности АЦ, обладает более широким в этиологическом отношении эффектом, что показано на примере гриппа и герпеса, а также отдельных случаев цитомегаловирусной и папилломавирусной инфекций (Сельков С. А., 1996). Именно за счет удачной химической связи с ремантадином сополимера ВС-ВАЯК препарат полирем обеспечивает иммуномодулирующий, интерферонотропный эффект, а также пролонгирует циркуляцию противовирусного компонента в эффективных терапевтических дозах. Прием полирема приводит к повышению функциональной активности НК-клеток и уровня  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона, что в комплексе обеспечивает противовирусный эффект. Полирем рекомендован как эффективное средство лечения и профилактики рецидивирующей ГИ, а также при лечении герпеса в сочетании с гриппом. При лечении ГГ полирем назначают по 2 таблетки (по 0,15 г) однократно в течение 3 дней подряд. Одновременно участки поражения кожи и слизистой обрабатываются 2,5 % гелем полирема. Для усиления эффективности препарата по профилактике обострений заболевания через 3–4 нед. проводят профилактический курс, заключающийся в 3-разовом приеме полирема в суточной дозе 0,3 г одномоментно, через каждые 72 ч.

**Риодоксол** (2,4-6-трийодрезорцин) обладает противовирусной активностью в отношении ВПГ и оказывает противогрибковое действие. Применяется при нетяжелом течении ГИ кожи и слизистых оболочек (герпетические стоматиты) в виде аппликаций 0,25 %, 0,5 % или 1 % мази (в зависимости от локализации процесса и характера заболевания) в течение 5–10 дней.

**Флореналь** (бисульфитное соединение 2-флуоренонил-глиоксала) оказывает вирулицидное действие на ВПГ и аденовирусы. Применяют в виде 0,5 % мази для лечения вирусных заболеваний глаз. При герпетическом кератите и кератоконъюнктивите мазь закладывают за веки вначале 3 раза в сутки, а к концу лечения 1–2 раза в сутки. Длительность лечения при поверхностных процессах составляет 10–14 дней, при глубоких — до 1–1,5 мес. При отсутствии эффекта в течение 10 дней переходят на другие методы лечения.

Применяются также пленки глазные с флореналем, которые закладываются за нижние веки 1–2 раза в сутки. Мазь может вызвать скоропроходящее ощущение жжения. В случае возникновения дерматоза век мазь отменяют. При применении пленок в течение первых 3–5 мин возможно кратковременное слезотечение, ощущение инородного тела в глазу. Если эти явления не проходят, то пленку удаляют.

**Теброфен** (3,5,3',5'-тетрабром-2,4,2',4'-тетраоксифенил) оказывает вирулицидное действие на ВПГ и аденовирусы. Применяют в виде 0,25 % мази при кератоконъюнктивитах и кератитах герпетической этиологии в первые 3—4 дня заболевания, в последующие дни — 0,5—1 % мази, которую закладывают за края век по 3—4 раза в сутки в среднем 2—4 нед.

Для лечения невыраженных поражений кожи герпетической этиологии используют 2 % или 3 % мазь, которую наносят на пораженные участки кожи в течение 3—7 дней. При применении мази иногда отмечается скоропроходящее жжение.

**Оксолин** (1,2,3,4 тетрагидро-1,2,3,4-тетраоксонафталина дигидрат) обладает вирулицидной активностью в отношении рино-, миксо- и герпесвирусов.

При герпетических поражениях кожи нетяжелого течения 1 % или 2 % мазь наносят на пораженные участки 3 раза в сутки до полного выздоровления. При герпетических кератитах с обширными изъязвлениями роговицы в первые 3—4 дня закапывают 0,1 % раствор по 2 капли 4—5 раз в сутки и на ночь закладывают 0,25 % мазь. По мере эпителизации роговицы применяют 0,2 % раствор 4—5 раз в сутки и 1 раз закладывают в конъюнктивальный мешок на ночь 0,25 % мазь. В более простых случаях лечение можно проводить закладыванием 0,25 % оксолиновой мази 3 раза в сутки.

**Тромантадин** — сравнительно новый препарат, применяемый при лечении герпетической инфекции кожи, производное аминоксантамантана. Препарат в виде 1 % мази наносят на пораженные участки 3 раза в сутки в течение 7—10 дней. Необходимым условием для наиболее успешного использования тромантадина является его назначение при появлении первых признаков острого герпеса. В ряде случаев в местах применения препарата возможно развитие явлений контактного дерматита.

Хорошо зарекомендовали себя при лечении ГИ слизистых оболочек, в том числе и ГГ, флакозид и хелепин.

**Флакозид** — флавоноид, получаемый из листьев бархата амурского и бархата Лавала, применяется внутрь после еды по 0,1—0,5 г 3 раза в сутки в течение 10 дней.

**Хелепин** в виде 1 % мази наносится на пораженные слизистые оболочки 3 раза в сутки в течение (в среднем) 10 дней. При ГИ кожи аналогично применяется 5 % мазь. В тяжелых случаях хелепин назначают внутрь по 3 таблетки в сутки в течение 10—15 дней, для повышения эффективности проводимой терапии возможно сочетанное использование местного и системного применения препарата.

**Дезоксирибонуклеаза** (ДНКаза) деполимеризует дезоксирибонуклеиновую кислоту с образованием дезоксирибонуклеотидов. При

герпетических кератитах и кератоувеитах препарат применяют в виде 0,2 % раствора, который вводят под конъюнктиву пораженного глаза ежедневно по 0,5 мл в течение 2—4 нед. Кроме того, закапывают в глаз по 2—3 капли 0,2 % раствора 3—4 раза в сутки. Для профилактики рецидивов продолжают вводить препарат в течение 6—10 дней после стойкого клинического улучшения.

При герпетических гингивостоматитах местно применяется 0,1—1 % раствор ДНКазы 3—5 раз в сутки не только на пораженных участках слизистой оболочки, но и с профилактической целью в местах без видимых элементов поражения.

В. С. Лобзиным и соавт. (1986) ДНКазы с хорошим терапевтическим эффектом применялась при герпетических поражениях ЦНС. Лечение проводили на фоне десенсибилизирующей терапии. Препарат дозировали в зависимости от массы тела больного из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела. Разовые и суточные дозы, разработанные и испытанные Ж. В. Сичко (1986), представлены в табл. 106.

Таблица 106

**Разовые и суточные дозы дезоксирибонуклеазы**

Возраст, лет	Оптимальная разовая доза, мг	Максимальная суточная доза, мг
До 1 года	5	40
2—3 года	5—8	25
4—6	10—14	60
7—10	15—18	90
11—15	20—25	125
Старше 15	30	150—180

Перед употреблением ДНКазы разводится 0,5 % раствором новокаина, в среднем 1 мл, вводится внутримышечно, через каждые 4 ч. Средняя продолжительность курса при менингитах и менингоэнцефалитах составляет 10—14 дней. При применении ДНКазы возможно развитие аллергических реакций, что требует отмены препарата.

**Ферровир** (производитель ЗАО «ФП „Техномедсервис”», Россия) — комплекс дезоксирибонуклеата натрия природного происхождения с железом (ДНК-Na-Fe). Относится к фармакологической группе противовирусных препаратов с иммуномодулирующими свойствами. Доказана высокая поливалентная противовирусная активность препарата при лечении вирусных инфекций, вызываемых  $\alpha$ - и  $\beta$ -герпесвирусами, флавивирусами, вирусами гриппа человека типа А и В, аденовирусами, коронавирусами и др. Ферровир проявляет противовирусное действие в отношении различных РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Препарат оказывает противовирусное,

иммуномодулирующее пролонгированное действие, нормализует показатели иммунитета. При воздействии препарата уровень нормально функционирующих звеньев иммунной системы не меняется или колеблется в физиологических пределах, а дефектно функционирующие звенья иммунной системы возвращаются к норме (иммунотропное воздействие на клеточное и гуморальное звено иммунитета), активизируется противовирусный, противогрибковый и противомикробный иммунитет. Ферровир повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям, способствует торможению репликации вирусов в инфицированных культурах клеток *in vitro* и *in vivo*, приводит к существенному снижению инфекционной активности вирусов, повышает жизнеспособность инфицированных клеток.

Показания к применению ферровира:

- лечение пациентов с рецидивирующим ГГ, подготовка женщин к беременности с хронической ГИ;
- папилломавирусная инфекция, рецидивирующие остроконечные кондиломы, папилломавирусные поражения шейки матки;
- ЦМВИ, хронический гепатит С и т. д.

Назначение ферровира способствует увеличению периода ремиссии у больных с РГГ, снижению частоты и тяжести рецидивов. При лечении ПВИ препарат ферровир способствует увеличению периода ремиссии, обеспечивает высокую частоту безрецидивного течения на протяжении 1 года, позволяет достигнуть значимой частоты элиминации ВПЧ до 90 % и полного регресса высыпаний.

Результаты последних клинических исследований ряда авторов позволяют рекомендовать применение препарата ферровир для лечения ПВИ по 5 мл раствора 15 мг/мл внутримышечно однократно в сутки через день общим курсом 10 инъекций, что обеспечивает высокую частоту безрецидивного течения на протяжении 12 мес. наблюдения. Ферровир повышает эффективность терапии ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки: достижение ремиссии (отсутствие новых вегетаций и ДНК ВПЧ), нормализация показателей иммунного статуса.

Исследования эффективности препарата ферровир при лечении ГГ проводились в ведущих клинических и научных центрах РФ. Изучались наиболее эффективные схемы терапии препаратом ферровир (монотерапия и комплексное лечение). В исследовании Ю. Н. Перлаутрова, Н. И. Черновой (кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ, Москва, 2011) была изучена эффективность ферровира в лечении 40 пациентов с рецидивирующим ГГ и ПВИ. Все пациенты были в возрасте от 20 до 40 лет, имели клинические проявления ГИ, сопровождающиеся зудом, жжением в области на-

ружных половых органов. У всех больных отмечались клинические проявления ПВИ, которые представляли собой выступающие над поверхностью кожи или слизистой оболочки гениталий образования на тонкой ножке или на более широком основании. С 1–2-го дня рецидива назначался препарат ферровир, раствор 15 мг/мл по 5 мл внутримышечно, ежедневно, 10 инъекций на курс. После проведенной терапии сокращение длительности рецидива в 1,5–2 раза отмечено у 80 % пациентов. На фоне применения ферровира зарегистрировано положительное влияние препарата на течение ПВИ: на 8–10-й день лечения мелкие формы регрессировали, часть крупных уменьшилась в размерах у 73 % пациентов. После лазерной деструкции период заживления составил в среднем 5–7 дней. При исследовании соскобов из уrogenитального тракта методом ПЦР и ПЦР-РВ через 21–28 дней после терапии не выделялись ВПГ-1, ВПГ-2 у 72,5 % пациентов, ВПЧ — у 78 %. За 3 мес. наблюдения за больными после проведенного лечения отмечено увеличение сроков ремиссии вирусных инфекций у 77,5 % пациентов. Авторы пришли к выводу, что высокая клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата ферровир, отмеченные у абсолютного большинства пролеченных больных, позволяют рекомендовать препарат к широкому применению в комплексной терапии вирусных микст-инфекций гениталий.

Открытое контролируемое клиническое исследование терапевтической эффективности и безопасности применения препарата ферровир в лечении больных ГГ было проведено в ММА им. И. М. Сеченова на кафедре акушерства и гинекологии № 2 профессором, доктором медицинских наук А. И. Давыдовым. Обследованы 30 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с первичным эпизодом ГГ (12 человек) и рецидивами ГГ (18 пациенток). В зависимости от метода терапии выделены две группы, равнозначные по количеству больных и особенностям клинического течения. В 1-ю группу вошли пациентки, получавшие монотерапию ферровиром, во 2-ю — женщины, у которых применение ферровира сочеталось с ЦФ. Ферровир вводили внутримышечно по 5 мл 1 раз в сутки, курс 10 инъекций. В группе с применением ферровира в качестве монотерапии клиническая эффективность лечения достигла 80 %, в группе с комбинированной терапией — 73,3 %. Результаты ПЦР после лечения показали отсутствие ДНК ВПГ в соскобе эпителия шеечного канала у 73 % женщин в группе монотерапии ферровиром и у 67 % — при комбинированном лечении. Иммунологическое обследование больных ГГ после лечения установило положительную динамику большинства показателей: восстанавливалось число зрелых Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-хелперов, процент и поглотительная способ-

ность фагоцитирующих клеток, концентрация сывороточных иммуноглобулинов. Иммунокорректирующий эффект ферровира отмечен по достоверному увеличению уровня лейкоцитов, CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, ИФН-α, выявлена тенденция к увеличению значений ФНОα. Доказано благотворное влияние ферровира на снижение частоты рецидивов: до лечения частота рецидивов была в пределах 1,28–1,33 в сравниваемых группах обследованных, после лечения — 0,2–0,3.

При хроническом РГГ, ЦМВИ ферровир назначают по 5 мл (15 мг/мл) раствора внутримышечно 2 раза в сутки, в течение 10–15 дней. При ПВИ и дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, препарат назначают по 5 мл (15 мг/мл) раствора внутримышечно 1 раз в сутки, с интервалом 72 ч, в течение 10 дней. При рецидивирующих остроконечных кондиломах препарат назначают или в качестве монотерапии, или в комбинации с хирургическим лечением по 5 мл (15 мг/мл) раствора внутримышечно 2 раза в сутки, в течение 10 дней.

Лекарственная форма ферровира: раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл во флаконах по 5 мл из нейтрального стекла. Срок годности лекарственного препарата 5 лет.

**Эпиген интимо** — новый противовирусный препарат, разработанный испанской фармацевтической компанией «Cheminova Internacional, S. A.» (Мадрид, Испания). Активным действующим началом препарата является глицирризиновая кислота (глицирризин — вид сапонина, один из компонентов водного экстракта корня солодки), ингибирующая репродукцию ДНК- и РНК-геномных вирусов, в частности, ВПГ и ВОГ, папилломавирусов. Считают, что механизм противовирусного действия эпигена связан с избирательным ингибированием киназой Р процессов фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусами белков в инфицированной клетке. Препарат эпигена в виде спрея наносится путем нажатия клапана на пораженную поверхность в течение нескольких секунд с расстояния 4–5 см 5–6 раз в сутки в течение 5 дней. При упорном течении процесса срок лечения продлевается до полного исчезновения симптомов заболевания.

### ***Сочетанное применение различных химиотерапевтических препаратов***

В настоящее время при лечении вирусных инфекций большое внимание уделяется разработке схем комбинированного применения двух или более химиотерапевтических средств. При этом удается достичь усиления противовирусной активности проводимой тера-



пии за счет аддитивного или синергидного действия этих препаратов, преодолеть один из существенных недостатков химиотерапии вирусных инфекций вообще и ГИ в частности — формирование ингибитор-резистентных мутантов вирусов. Сочетанное применение противовирусных и иммуномодулирующих средств позволяет уменьшить дозировки используемых препаратов, а следовательно, уменьшить токсическое воздействие на организм больного.

Особенно перспективным представляется применение препаратов, имеющих различный механизм действия. Установлено, что при использовании видарабина с АЦ предотвращается формирование лекарственной устойчивости к обоим препаратам, а сочетание этих двух препаратов оказывает аддитивное ингибирующее действие на репродукцию ВПГ. Синергидный эффект отмечен также при местной аппликации комбинации фосфономуравьиной кислоты и АЦ при герпесе кожи и при лечении фоскарнетом больных ВИЧ-инфекцией с присоединившейся ВПГ-2-инфекцией, резистентной к АЦ. Однако развитие устойчивости к фосфономуравьиной кислоте может приводить к перекрестной устойчивости к АЦ. Препараты адамантанового ряда — тримантадин и его отечественный аналог N-1-адамантил-N-2-(диметиламино)-этоксиацетамид гидрохлорид, действующие на стадии депротенинизации и сборки ВПГ, обеспечивали в комбинации с нуклеозидными аналогами АЦ синергидный эффект. Отмечен также аддитивный эффект комбинации видарабина с рибавирином.

### 11.3. Средства патогенетической терапии

Локализованные формы простого герпеса лечатся амбулаторно. Больных ветряной оспой обычно изолируют на дому до 5-го дня со времени появления последнего свежего элемента сыпи. Наиболее распространенные ганглиокожные формы ОГ в нетяжелых случаях можно лечить амбулаторно. Госпитализации подлежат лица из организованных коллективов по эпидемиологическим показаниям и больные, не имеющие возможности получать лечение в домашних условиях. Больные тяжелыми (осложненными) и генерализованными формами ГВИ (с поражением ЦНС, периферических нервов, висцеральных органов и др.) из-за серьезности прогноза подлежат лечению в инфекционном стационаре. Больных острой мононуклеозоподобной формой ЦМВИ лечат также в инфекционном стационаре, а пациентов генерализованными формами ЦМВИ, возникающими обычно на фоне какого-либо другого заболевания, резко снижающего иммунитет, курируют по месту лечения основного заболевания.

При лечении больных РГГ большое значение имеет доверительное отношение с пациентом, ибо у 30—50 % больных имеются различные нарушения со стороны психоэмоциональной сферы (депрессия, снижение либидо, ограничение контактов, пониженная работоспособность, суицидальные мысли и др.). Поэтому считается обоснованным консультирование таких пациентов специалистами различного профиля: психологами, гинекологами, сексопатологами, инфекционистами, урологами, дерматовенерологами и др.

*Режим.* Определяется клинической формой заболевания и тяжестью его течения, а также периодом болезни, возрастом, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний. Если герпетическая инфекция сопровождается какое-либо другое заболевание (ОРЗ, пневмонию, малярию, менингококковую инфекцию и др.), то режим в данном случае будет зависеть и от тяжести течения основного заболевания.

*Диета.* Питание больных ГВИ зависит от клинической формы заболевания. Чаще это общий стол, калорийное питание, пища легкоусвояемая, богатая витаминами. В диету включают свежие овощи, фрукты, ягоды, соки. Необходимо обеспечить достаточное количество жидкости. Это особенно важно при интоксикации. При герпетическом гепатите диета соответствует столу № 5. Пища должна быть механически и химически щадящей. При герпетическом стоматите рациональное питание и правильная организация кормления больного также занимают важное место в комплексе лечебных мероприятий. Перед кормлением рекомендуется обезболить слизистую оболочку полости рта 2—5 % раствором анестезиновой эмульсии. Больного кормят преимущественно жидкой или полужидкой пищей, не раздражающей воспаленную слизистую оболочку. В процессе еды следует давать натуральный желудочный сок или его заменители, так как при болях во рту рефлекторно падает ферментативная активность желез желудка.

Больным, находящимся в тяжелых или критических состояниях, необходима нутритивная поддержка, при показаниях им налаживается зондовое энтеральное питание с использованием различных питательных смесей (нутризон, изокал, нутрен и др.), парентерально назначаются аминокислотные растворы (аминосол Л-600, Л-800 — 500 мл во флаконе, аминостерил II и III — 500 и 1000 мл во флаконах, аминокислотный раствор ЛС-10 — 500 мл во флаконе и другие), жировые эмульсии (интралипид 10, 20, 30 % раствор по 100—500 мл во флаконе, липофундина 20 % раствор по 250 мл во флаконе).

Для ускорения анаболических репаративных процессов в условиях катаболизма белков используют ретаболил по 1 мл 5 % раствора 1 раз в неделю. Противопоказаниями для энтерального питания являются непроходимость кишечника, шок, продолжительное желудочно-кишечное кровотечение, некупированные судорожный синдром и/или рвота.

## Патогенетическая терапия

При лечении больных *простым герпесом* с выраженными отеками, субъективными явлениями (жжение, зуд) показаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Хороший эффект от применения индолов и производных алкановых кислот: индометацин внутрь по 75–150 мг/сут в 2–3 приема, вольтарен (диклофенак) в начальной суточной дозе 100–150 мг в 2–3 приема.

По показаниям антигистаминные препараты: диазолин по 100 мг 2 раза в сутки, кетотифен по 1 мг 2 раза в сутки и др. Препараты угнетают или устраняют действие гистамина, уменьшают проницаемость капилляров, снимают отек, гиперемию и зуд.

В комплексном лечении используют активные природные антиоксиданты (витамины А, Е, С) — аевит по 1 капсуле 2 раза в сутки, триовит по 1 капсуле 2 раза в сутки, алфавит по 1 драже 3 раза в сутки и т. д., участвующие в процессах тканевого метаболизма, регенерации тканей, пролонгирующие действие противовирусных препаратов, предупреждающие проницаемость и ломкость капилляров.

Местное лечение в части случаев является второстепенным. Однако при нетяжелом течении ГВИ, в случае сочетания системной и местной терапии, используют припудривание очага поражения окисью цинка пополам с дерматолом несколько раз в сутки и смазывание анилиновыми красителями (5–10 % раствором калия перманганата или 1 % спиртовым раствором бриллиантового зеленого), лучше фуорцином. При этом не следует травмировать корочки, которые образуются на поверхности вскрывшихся пузырьков и затем самостоятельно отпадают. Если корочки становятся массивными, их целесообразно смазывать 3 % оксолиновой, 2–3 % борно-висмута-нафталановой либо 5 % дерматоловой мазью (2–3 раза в сутки), после чего корки легко отторгаются. Для ускоренного заживления глубоких и мокнущих эрозий применяют солкосерил-гель, после эпителизации применяют его в виде мази. Показан алломедин гель.

При лечении *герпетического стоматита* местную терапию проводят следующим образом:

- для устранения болей при антисептической обработке и питании больных проводят обезболивание (аппликации, ванночки полости рта) — 2 % раствор новокаина, лидокаина 1–2 %, тримекаина 2–5 %;

- антисептическая обработка слабым раствором перманганата калия (1 : 5000), 1 % раствором перекиси водорода, фурацилина (1 : 1000); хлоргексидина 0,06 %, или настойкой календулы (1 чайная ложка на стакан воды);

— эпителизация лучше идет при использовании масляного раствора витамина А, масла шиповника или облепихи, каратолина, солкосерил-дентала.

В домашних условиях можно самостоятельно приготовить: полоскание — смешать полстакана теплой воды, белок одного куриного яйца и 5 мл 0,5 % новокаина; пасту для обработки эрозий — растолочь и смешать 1 таблетку метилурацила с 1 таблеткой метронидазола на облепиховом масле до образования пасты.

При *легенции герпетического кератита* проводят 3—4 инстилляций НПВП (наклоф или дикло-Ф) и, начиная с 14-го дня лечения, используют гелевые препараты «искусственной слезы» (офтагель или видисик — 3 раза в сутки). Показаны глазные капли офтальмоферон 3—4 раза в сутки, до 10 дней.

Больные с *ветряной оспой* нуждаются в мероприятиях по предупреждению осложнений. Везикулы для лучшего подсыхания можно смазывать 5—10 % раствором калия перманганата или 1 % спиртовым раствором бриллиантового зеленого и другими анилиновыми красками для предупреждения вторичных инфекций, ускорения подсыхания везикулезных элементов сыпи и уменьшения зуда. При сильном зуде применяют антигистаминные препараты — фенкарол, супрастин, пипольфен, димедрол по 1 таблетке 2—3 раза в сутки. Местно возможно обтирание водой с уксусом или 1 % раствором ментолового спирта с последующим припудриванием тальком, обтирание 1 % раствором новокаина на ланолине и др. При наложении вторичной бактериальной инфекции используют антибиотики (оксациллин, цефалоспорины I поколения).

Больных ветряной оспой и ОГ изолируют до 5-го дня со времени появления последнего элемента сыпи. Заключительную дезинфекцию в очаге инфекции после изоляции не проводят, так как ВВЗ нестойкий во внешней среде. Достаточно хорошо проветрить помещение и сделать влажную уборку. Дети в возрасте до 7 лет, бывшие в контакте с больным ветряной оспой и не болевшие ранее этой инфекцией, разобщаются до 21-го дня с момента контакта.

Специфическая противовирусная и патогенетическая терапия ОГ и ПГН представлена в главе 9.

### *Интенсивная терапия*

Интенсивную терапию проводят больным тяжелыми (осложненными) генерализованными формами ГВИ (с поражением жизненно важных органов и систем). Комплекс лечебных мероприятий включает следующие разделы:

- этиотропное противовирусное и антибактериальное лечение;
- антигипоксическая терапия;

- метаболическая и нейровегетативная защита головного мозга;
- противоотечная и противовоспалительная терапия;
- профилактика и терапия поражений слизистой оболочки ЖКТ.

*Антигипоксическая терапия* при неосложненных формах заболевания — ингаляции увлажненного кислорода. В случае появления признаков отека-набухания головного мозга (ОНГМ, 2-я степень отека) — тахипноэ с частотой дыхательных движений (ЧДД) 38—40 в 1 мин длительностью более 2 ч, патологический тип дыхания, развитие судорожного синдрома — показана интубация больного и перевод на ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции с парциальным давлением  $\text{CO}_2$  не ниже 25 мм рт. ст. При развитии комы проводят адекватную ИВЛ, что способствует восстановлению кровообращения и перфузионных процессов в тканях головного мозга.

Для купирования судорожного синдрома используют: оксibuтират натрия (ГОМК, или гамма-оксимасляная кислота) в дозе 50—100 мг/кг до 6 раз в сутки, до 200 мг/кг/сут; диазепам — начальная доза 0,1—0,2 мг/кг массы тела вводится внутривенно с интервалом 8 ч до 80—100 мг/сут; при неэффективности лечения показано введение 0,5 % раствора тиопентала натрия, непрерывно, в дозе 5—10 мг/кг/ч, до угасания судорожного приступа, с последующей поддерживающей дозой 4 мг/кг/ч в течение 2 дней.

При длительной ИВЛ показана трахеотомия, позволяющая проводить качественную санацию трахеобронхиального дерева. Это позволяет снизить риск развития вентилятор-ассоциированных, в том числе нозокомиальных, пневмоний. При этом в комплекс лечебных мероприятий включается и эндотрахеальное капельное введение метрогила, соды, муколитических препаратов (АЦЦ) и других средств.

*Метаболическая и нейровегетативная защита мозга.* Известно, что сосудистый эндотелий — высокоспециализированный, метаболически активный иммунный слой, выстилающий сосуды, и представляет собой самостоятельный орган, который играет центральную роль в регуляции сосудистого тонуса, проницаемости, процессов коагуляции, тромболизиса, воспаления и регенерации (Саложкин К. В. [и др.], 1992; Inagami B. [et al.], 1995; Lusher T. F. [et al.], 2007). Состояние целостности эндотелия и его нормальной функциональной активности рассматривается как важное условие поддержания гомеостаза. Различные вазопластические стимулы могут приводить к его повреждению и дисбалансу вазоактивных медиаторов, ответственных за поддержание нормального сосудистого тонуса, а маркерами нарушения функциональной активности эндотелия сосудов являются циркулирующие *эндотелиоциты* и *D-димеры* в крови (Петрищев Н. Н., Власов Т. Д., 2003).

Нарушения микроциркуляции патогенетически связаны с эндотелиальной дисфункцией, в развитии которой принимают участие и провоспалительные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ), способные привлекать лейкоциты к эндотелию, изменяя его гемостатические свойства, что, в конечном итоге, способствует формированию протромботического статуса, индуцированию острофазных реакций, и, как следствие, возникновению локальной вазоконстрикции (Мале-ев В. В., Полякова А. М., 2009). В связи с этим оценка состояния эндотелия может иметь важное клиническое значение для расширения понимания патогенеза нейроинфекций.

В работе Е. С. Егоровой (2010) обследовано и пролечено 100 детей с нейроинфекциями, в том числе 50 детей с бактериальными гнойными менингитами (БГМ) и 50 — с вирусными энцефалитами. При вирусных энцефалитах у 60 % детей в возрасте от 1 до 11 мес. заболевание было вызвано ВПГ. У детей от 3 лет до 6 лет 11 мес. в 50 % случаев наблюдались вирусные энцефалиты, вызванные ВВЗ, в 16 % — энтеровирусами, в 14 % — инфекцией смешанной этиологии и в 26 % — инфекцией неустановленной этиологии. Показано, что при БГМ и вирусных энцефалитах имеются структурно-функциональные повреждения сосудистой системы (в виде генерализованного васкулита), связанные с повреждением эндотелия, наиболее выраженным при БГМ, с нарушением его функциональной активности и снижением сосудистого тонуса, превалирующем при вирусных энцефалитах. При вирусном энцефалите средней степени тяжести нормализация показателей D-димера происходила к 42—45-му дню, а у больных тяжелой и крайне тяжелой формами вирусного энцефалита высокие значения маркера тромбообразования сохранялись в течение 4 мес., что может быть связано с опосредованным действием вируса на процессы тромбообразования. Следствием этих и других патологических процессов является снижение церебрального кровотока и мозговой перфузии, приводящее к острой ишемии и развитию неврологической симптоматики. Автор усовершенствовала патогенетическую терапию нейроинфекций у детей путем включения сосудистых препаратов: цитофлавин, сулодексид, нейродикловит и ибупрофен. Это позволило сократить сроки пребывания в стационаре на 7 койко-дней и снизить частоту неврологического дефицита с 35 до 15 %, что доказывает медико-социальную эффективность проведенного исследования (Егорова Е. С., 2010).

Метаболическая и нейровегетативная защита мозга направлена на купирование оксидативного стресса и восполнение энергодифицита тканей мозга и оболочек. Для этого рано начинают введение препаратов с антиоксидантной и антигипоксантами активностью, а именно: унитиол + витамин Е + витамин С, витамины группы В, ноотропил (внутривенно до 4—6 г/сут, затем внутрь в дозах

1,8–2,4 г/сут). Для купирования расстройств микроциркуляции и улучшения агрегатных свойств крови назначают препараты:

- кавинтон (1–3 раза в сутки, разовая доза 10–20 мг);
- пентоксифиллин/трентал в суточной дозе 200–300 мг, 2 раза в сутки, внутривенно (препарат противопоказан при наличии у пациента диабетической ретинопатии, нестабильной стенокардии);
- глиатилин в суточной дозе 2–4 г в 2 введения;
- актовегин – начальная доза 10–20 мл 1 раз в сутки на 100 мл физиологического раствора, затем по 5 мл 1 раз в сутки в 200 мл физиологического раствора;
- сулодексид – по 1–2 ампулы внутримышечно 1 раз в сутки (противопоказан при повышенном риске кровотечений);
- цитофлавин по 10–20 мл в разведении на 200–300 мл 5–10 % раствора глюкозы, или 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью до 90 кап./мин.

После вывода из критического состояния больных переводят на пероральный прием перечисленных препаратов. Проводят по показаниям общую и церебральную гипотермию (прикладывание льда к голове и артериям шеи). Используют литические (жаропонижающие) препараты и смеси.

*Противоотечная и противовоспалительная терапия* проводится с целью купирования ОНГМ, восстановления нормальной тканевой перфузии в тканях головного мозга и его оболочках. Для экстренной и быстрой дегидратации используют:

- маннитол (препарат экстренной дегидратации, осмодиуретик) – внутривенно, 0,5–1,0 г/кг, первая порция препарата вводится очень быстро, составляет половину суточной дозы, затем вводят оставшуюся часть со скоростью 30 кап./мин;
- реоглюман – 400–800 мл внутривенно, капельно;
- сорбитол – 40 % раствор в дозе 1 г/кг массы тела;
- лазикс (группа салуретиков) – разовая доза 1–2 мг/кг массы тела, более эффективен в сочетании с эуфиллином (2 мг/кг массы тела на 1 введение, 2 раза в сутки);
- альбумина 10–20 % раствор, донорская свежемороженая плазма (онкодегидратанты);
- глицерин (внутрь, в зонд) – в дозе 1 г/кг массы тела на 1 введение, 2 раза в сутки.

При экстренной дегидратации обязательными являются сочетание осмодиуретиков и салуретиков, а также постоянный контроль осмолярности и электролитного состава плазмы крови (при осмолярности плазмы выше 290 мосмоль/л маннитол не вводится – «феномен рикошета»). При последующей терапии пациентам назначают мочегонные средства внутрь, например диакарб в средней суточной дозе 0,25 г в течение 1–2 нед., который также уменьшает ги-



перпродукцию ЦСЖ. В случае ОНГМ этим больным абсолютно показано назначение кортикостероидов, особенно детям, до купирования этого осложнения. Больным назначают следующие препараты:

- дексазон — суточная доза 20–24 мг, в 3 введения, внутривенно;
- гидрокортизон (100–500 мг на 1 введение с 3–6-часовыми интервалами, детям — суточная доза не менее 25 мг/кг массы тела);
- преднизолон в начальной дозе не менее 180–200 мг.

Используют неспецифические противовоспалительные средства (анальгин, индометацин, диклофенак и др.) в средних терапевтических дозировках, которые вводят парентерально либо ректально.

Важно правильно определить объемы инфузионной терапии. Следует помнить, что суточная физиологическая потребность в жидкости здорового взрослого человека составляет 35–40 мл на 1 кг массы тела, а в случаях ОНГМ объем вводимой жидкости не должен превышать 70–75 % от физиологического. Обязательным является сочетание кристаллоидных и коллоидных растворов в соотношении 3 : 1.

*Профилактика и терапия стресс-поражений ЖКТ.* Помимо непосредственного вирусного (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВВО-ОГ) поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, при развитии тяжелых энцефалитов с вовлечением в процесс ствола головного мозга повышается риск образования эрозий, язв и возникновения желудочно-кишечных кровотечений. Для профилактики этих осложнений назначают следующие препараты:

- фамотидин (квamatел) — по 20 мг внутривенно 2 раза в сутки в 200 мл 5 % раствора глюкозы;
- омепразол — внутрь 20 мг 1–2 раза в сутки;
- де-нол — по 1 таблетке 3 раза в сутки;
- сукральфат (вентер) — по 1–2 г на прием 2 раза в сутки.

*Выписывают* больных ГВИ при полном клиническом выздоровлении, нормализации клинических и биохимических показателей, при менингоэнцефалитических формах — с наступлением санации ликвора. После перенесенной ЦМВИ при отсутствии клинической симптоматики и стойких отрицательных результатах проводят исследования на ЦМВ Ag в крови и моче, анти-ЦМВ IgM в крови и при положительном результате — на анти-ЦМВ IgG.

## 11.4. Иммуотропные средства

Вирусная иммунология развивается быстрыми темпами. Однако функции многих вирусных белков, позволяющих вирусам избегать иммунного надзора, описаны недостаточно. Такие исследования, вероятно, позволят полностью понять патогенез вирусных инфекций, что приведет к разработке новых видов лечения или профилактики.

Геном крупных ДНК-содержащих вирусов содержит больше вирусных белков, чем реально мимикрирует под эндогенные молекулы хозяина. Однако мы, вероятно, имеем дело лишь с «верхушкой айсберга», поскольку существует много вирусных белков с неописанной функцией и не имеющих какой-либо гомологии с иммунными белками; это может указывать на то, что они не были обнаружены привычными способами идентификации. Полная расшифровка генома человека позволила описать тысячи новых генов, однако главной целью постгеномной эры является выявление функций этих генов. *Благодаря обнаружению у человека гомологов вирусных белков можно будет понять, какие гены человека играют особую роль в иммунитете.* Более того, многие вирусные белки способны взаимодействовать с ключевыми иммунорегуляторными молекулами. Таким образом, использование вирусных белков с неописанной функцией в новых протеомных методах, например в тандем-аффинной очистке с последующей масс-спектрометрией, будет способствовать выявлению новых взаимодействий с молекулами человека, что может быть важно для функционирования иммунной системы.

В прошлом вирусологи пользовались данными, открытыми до них иммунологами, и занимались описанием того, как вирусы модулируют активность белков с известными функциями для иммунного ответа. Теперь вирусологи имеют возможность более уверенно идти дальше, используя вирусные белки для описания молекул, важных для функционирования иммунитета. Эта область исследований в вирусной иммунологии является вызовом вирусологам и иммунологам, которые теперь начинают применять вирусные иммуномодулирующие белки для более глубокого понимания работы иммунитета и разработки новых терапевтических подходов (Alcami A., 2003).

В комплексной терапии ГИ наряду с этиотропными химиопрепаратами не менее важная роль принадлежит иммунобиологическим средствам, которые способствуют нормализации клеточного и гуморального звеньев как неспецифического, так и специфического иммунитета, а также активируют систему интерфероновой защиты.

Опыт, накопленный авторами за годы работы с больными ГИ, а также анализ литературных данных позволяют выделить 3 подхода к воздействию на интерфероновую защиту и иммунную систему организма больного:

- использование средств иммунозаместительной и интерферонозаместительной терапии (гомологичные и рекомбинантные интерфероны, специфические и неспецифические иммуно- и  $\gamma$ -глобулины);
- применение методов и средств стимуляции системы интерфероновой защиты (высоко- и низкомолекулярные индукторы интерферона);

— применение средств, способствующих стимуляции и нормализации функции иммунной системы (инозиплекс, натуральные и синтетические гормоны тимуса, левамизол и др.).

### *Средства иммунозаместительной и интерферонзаместительной терапии*

**Специфические иммуноглобулины.** Специфические гамма- и иммуноглобулины применяются в комплексной терапии генерализованной ГИ, в том числе и у новорожденных, герпетических поражений ЦНС, кожи и слизистых оболочек (включая слизистые оболочки полости рта и половых органов), при офтальмогерпесе. Если первоначальное представление о нейтрализующем действии иммуноглобулинов связывали только с внеклеточно находящимся вирусом, то сейчас убедительно показано, что вирус, фиксированный рецепторами клеток, также подвержен этому воздействию. Более того, эффективность применения иммуноглобулинов связана не только с блокирующим действием в отношении антигенов ВПГ, но и с иммуностимулирующим действием препаратов на организм. В частности, показана способность  $F_c$ -фрагментов IgG инициировать активацию комплемента в реакции антителозависимого цитолиза инфицированных клеток, повышая неспецифическую резистентность организма. Специфические гамма- и иммуноглобулины могут использоваться в различные периоды болезни при лечении пациентов с различными формами ГВИ.

Специфические гамма- и иммуноглобулины вводятся внутримышечно, а в тяжелых случаях внутривенно (если указано в инструкции) по 1,5–3 мл (0,05 мл/кг) через день или каждый день в течение 5–10 суток. Специфические иммуноглобулины содержат антитела IgG против ВПГ, ВЭБ, ЦМВ. Препарат не содержит антитела к ВИЧ, к вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В. При лечении ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных возможно сочетание терапии ганцикловиром с введением ацитомегалического иммуноглобулина (цитотек, Германия).

А. Г. Сосновским и соавт. (1988) при рецидивирующей ГИ с локализацией высыпаний на коже лица и половых органах на фоне местного применения противовирусных химиотерапевтических средств назначался иммуноглобулин направленного действия по следующей схеме: в период рецидива препарат вводился внутримышечно по 3 мл через день в течение 10 дней; через 4–6 нед. после окончания инъекций иммуноглобулина направленного действия назначался повторный курс, состоящий из 5 внутримышечных инъек-

ций этого же препарата. Был отмечен хороший терапевтический эффект примененной комплексной схемы, удлинение ремиссии в 3—4 раза по сравнению с ее длительностью в контрольной группе, что создавало благоприятные условия для последующей вакцинотерапии.

При комбинированном лечении ОГ в остром периоде назначался иммуноглобулин направленного действия — везикбулин (Болгария) по 5—6 мл внутримышечно 1—3 раза через день. Авторы активно используют препараты иммуноглобулинов в клинической практике.

**Интерфероны** (как экзогенные, так и рекомбинантные, генно-инженерные) широко применяются при лечении различных вирусных инфекций. Это связано не только с их противовирусным действием, но и с иммуномодулирующей активностью ИФН как лимфокинов. Показано, что ИФН вызывают усиление клеточного иммунитета, что выражается в стимуляции фагоцитоза, повышении цитотоксичности естественных киллерных клеток, активации цитотоксичности иммунных лимфоцитов, увеличении экспрессии клеточных антигенов, усиливают продукцию антител, лизис инфицированных клеток макрофагами и лейкоцитами, опосредованный антителами. Тесная взаимосвязь этих звеньев иммунитета обеспечивает многократное усиление иммунного ответа под влиянием ИФН. Широкий спектр физиологических функций ИФН (противовирусная, антибактериальная, радиопротективная, антипролиферативная и иммуномодулирующая) указывает на их контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза. Имеются указания о влиянии различных доз ИФН, в частности реаферона, как на систему цАМФ, так и на состояние клеточных мембран лимфоцитов. Сочетанное применение *in vitro* АЦ с ИФН или его индукторами давало потенцирующие и синергидный эффекты в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и ВВЗ.

Выделение в ряде случаев резистентных (в том числе исходно резистентных) к АЦ ВПГ представляет серьезную проблему при лечении конкретного больного и может непосредственно повлиять на течение и исход заболевания. Это обстоятельство заставляет активно разрабатывать методы комплексной терапии РГГ с использованием антивирусных ХП в сочетании с ИФН и его индукторами.

Наиболее широко экзогенный интерферон используется как средство комплексной терапии при лечении офтальмогерпеса. При поверхностных поражениях переднего отдела глаза его назначают в виде частых (6—8 раз в сутки) инстилляций в конъюнктивальный мешок.

Широко используются интерферонсодержащие мази (интерген, Санкт-Петербург, Россия) и кремы для местного лечения кожи и слизистых оболочек как монотерапия либо в сочетании с системным

применением ИФН и противовирусных средств. Возможно использование липосомального ИФН. Как показали специальные исследования, при использовании липосом, содержащих ИФН, улучшается проникновение препарата внутрь клетки, пораженной вирусом, а также значительно увеличивается длительность его присутствия в месте введения по сравнению со временем нахождения там свободного ИФН. Кроме того, установлено, что ИФН в липосомах оказывается защищенным от действия протеаз, имеющих в биологических жидкостях организма.

Для лечения герпетических стоматитов и гингивостоматитов экзогенный интерферон применяют в виде частых (4–6 раз в сутки) в течение 5–10 дней аппликаций и полосканий полости рта. Интерфероновую мазь готовят на основе безводного ланолина на персиковом масле с добавлением на 1 г основы 100 единиц человеческого лейкоцитарного интерферона. Для лечения герпеса половых органов человеческий лейкоцитарный интерферон используют в виде аппликаций 50 % мази 5–6 раз в сутки в течение 10–20 дней. Для повышения эффективности проводимой терапии возможно сочетание использования мази интерферона, интерферогенов и противовирусных ХП.

**Реаферон** — отечественный препарат генно-инженерного человеческого интерферона- $\alpha_2$ . Реаферон выпускается в ампулах (лиофилизация, в виде порошка) по 1 млн МЕ, содержимое которых требуется развести в 2 мл воды для инъекций, вводится внутримышечно. Используется для лечения ГИ с поражением кожи и половых органов, с тяжелым поражением слизистых оболочек. Реаферон может применяться как в качестве основного средства терапии, так и в комплексе с противовирусными химиотерапевтическими препаратами, что наиболее эффективно при лечении генерализованных и диссеминированных форм ГИ, а также при поражениях ЦНС и внутренних органов. Препарат противопоказан больным с непереносимостью генно-инженерных интерферонов. Крайне нежелательно его применение в период беременности, с большой осторожностью он должен применяться у больных с острыми лихорадочными состояниями.

В своей работе авторы широко применяли при лечении 75 больных РГГ генно-инженерный  $\alpha_2$ -ИФН (реаферон), который вводили совместно с антиоксидантами. Реаферон в дозе 1 млн МЕ вводили внутримышечно ежедневно в течение 7–10 дней. Достигнут отчетливый терапевтический эффект у 78 % пролеченных больных. Использование реаферона совместно с противовирусными препаратами (ацикловир, флакозид др.) оказалось еще более эффективным. Реаферон вводили по 1 млн МЕ внутримышечно 1 раз в 3–4 дня.

Курс состоял из 3—5 инъекций реаферона. Достигалась стойкая клиническая ремиссия и улучшение основных иммунологических показателей.

Как известно, у больных с рецидивирующей ГИ отмечено снижение способности лейкоцитов к выработке ИФН. Причина заключается в нарушении равновесия в системе «антиоксидантная активность — перекисное окисление липидов». Способность клеток крови больных к образованию ИФН частично восстанавливается при условии внесения комплекса антиоксидантов и витаминов Е и С. В связи с этим Т. А. Джумиго и соавт. (1989) была разработана схема лечения больных рецидивирующим герпесом реафероном в комплексе с природными антиоксидантами — витаминами Е и С. По этой схеме введение реаферона осуществляется интаректально в дозе 1 млн МЕ с интервалом в 12 ч. Курс лечения составляет 5—7 дней. Параллельно 30 % масляный раствор витамина Е по 2 мл и 10 % раствор аскорбиновой кислоты по 2 мл вводятся внутримышечно ежедневно на протяжении всего курса терапии.

При лечении тяжелых форм ГИ (поражение ЦНС, внутренних органов, генерализация процесса) реаферон в комплексе с противовирусными ХП вводится внутримышечно 2 раза в сутки в дозе 1 млн МЕ в течение 10 дней. Следует учитывать, что при применении ИФН возможно развитие ряда побочных явлений. Основной реакцией на введение ИФН бывает подъем температуры тела, в среднем на 0,5—1 °С. Это не является показанием для прекращения лечения. После повторных введений выраженность лихорадочных реакций, как правило, ослабевает. Однако возможно повышение температуры тела до фебрильных и даже гиперпиретических значений. В этих случаях проводится ее коррекция с помощью обычных жаропонижающих препаратов (ацетилсалициловая кислота, салициламид, антипирин и т. д.) в стандартной дозировке. Вопрос о возможности продолжения лечения решается индивидуально, в зависимости от тяжести течения заболевания, характера сопутствующей патологии, индивидуальной переносимости лихорадочных реакций. При этом учитывается, что при повторном применении выраженность лихорадочных реакций в большинстве случаев ослабевает. Такие побочные реакции, как озноб, слабость, потеря аппетита, встречаются примерно у 30 % больных, еще реже отмечаются головокружение, головные боли, боли в мышцах, диарея. Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (снижение артериального давления, нарушение сердечного ритма и тахикардия) возникают только на фоне уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии. У детей возможно появление желудочковых экстрасистол.

**Реаферон-ЕС-Липинт** (ЗАО «Вектор-Медика», Новосибирск) — первый отечественный препарат рекомбинантного человеческого интерферона- $\alpha$ -2b в липосомальной форме для перорального приема (регистрационное удостоверение МЗ РФ Р № 000821/01—2001 от 16.11.2001 г.). Препарат обладает противовирусной (изменение синтеза РНК, ДНК и белков) и иммуномодулирующей активностью (повышает фагоцитарную активность макрофагов, усиливает специфическое цитотоксическое действие лимфоцитов на клетки-мишени, индуцирует синтез ИФН).

Липосомы, в отличие от полимерных систем доставки лекарств, полностью биodeградируемы и биосовместимы, защищают белок от кислого содержимого желудка, обеспечивают полное и быстрое всасывание через кишечник и длительную циркуляцию ИФН в крови с дальнейшей индукцией эндогенного ИФН. Препарат Реаферон-ЕС-Липинт легко дозируется, доступен в употреблении, безопасен (Бажутин Н. Б. [и др.], 2003; Ерофеева М. К. [и др.], 2007).

*Состав препарата:* рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b — высокоочищенный стерильный белок, содержащий 165 аминокислот, идентичный человеческому лейкоцитарному ИФН- $\alpha$ -2b, содержит также лецитин (липоид 100), холестерин, антиоксидант (витамин Е — ацетат), лактозу в качестве стабилизатора.

За разработку технологии получения субстанции интерферон- $\alpha$ 2 человеческого рекомбинантного, готовых лекарственных средств на его основе и внедрение их в медицинскую практику в 2001 г. ЗАО «Вектор-Медика» награждено премией Правительства Российской Федерации.

*Показания к назначению:*

- лечение и профилактика гриппа и ОРЗ, простого и опоясывающего герпеса, ИМ, хламидийной инфекции;
- острый гепатит В, хронический гепатит В в активной и неактивной репликативных формах;
- хронический гепатит В, ассоциированный с гломерулонефритом;
- аллергический риноконъюнктивит;
- атопическая бронхиальная астма.

Хорошие результаты получены при лечении эпидемического паротита, кори, нейроинфекций, цитомегаловирусной инфекции у детей, хронического гепатита С, клещевого энцефалита, урогенитальных инфекций (герпес, хламидиоз, уреаплазмоз, папилломавирусная инфекция).

*Способ применения.* Реаферон-ЕС-Липинт (флаконы по 500 000 МЕ и 250 000 МЕ) развести 2 мл воды, встряхнуть 1—5 мин. Принимать за 30 мин до еды.



Оценка эффективности Реаферон-ЕС-Липинта в терапии инфекционного мононуклеоза (Мурзабаева Р. Т. [и др.], 2007). Под наблюдением находилось 40 больных детей от 3 до 17 лет со среднетяжелым течением ИМ. Основную группу составили 20 больных, в комплексную терапию которых был включен Реаферон-ЕС-Липинт, в группу контроля вошли 20 пациентов, получавших стандартную терапию (Мурзабаева Р. Т. [и др.], 2007).

Больным основной группы Реаферон-ЕС-Липинт назначался с учетом возраста по следующей схеме: детям от 3 до 7 лет — по 500 тыс. МЕ 1 раз в сутки до еды в течение 5 дней, затем в той же дозе через день на протяжении 10 суток (курсовая доза — 5 млн МЕ); детям от 7 до 14 лет — по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки на протяжении 5 дней, затем в той же дозе через день до 10 суток (курсовая доза — 10 млн МЕ). Подростки старше 14 лет получали препарат по 1 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 5 суток, затем по 1 млн МЕ 1 раз в сутки через сутки в течение 10 дней (курсовая доза — 15 млн МЕ). На фоне интерферонотерапии состояние больных улучшалось значительно быстрее (табл. 107).

Таблица 107

**Результаты лечения Реаферон-ЕС-Липинтом ( $M \pm t$ ) больных инфекционным мононуклеозом детей**

Показатели	Среднетяжелая форма болезни	
	Основная группа $n = 20$	Контрольная группа $n = 20$
Лихорадка (дни)	$8,4 \pm 0,73^*$	$11,4 \pm 0,81$
Синдром ангины (дни)	$8,4 \pm 0,64$	$9,8 \pm 0,82$
Заднешейная лимфаденопатия (дни)	$12,2 \pm 0,86^*$	$15,3 \pm 0,75$
Лейкоцитоз ( $10^9/\text{л}$ ):		
при поступлении	$13,8 \pm 1,07$	$13,2 \pm 1,02$
при выписке	$6,2 \pm 0,55^*$	$9,1 \pm 0,62$
Атипичные мононуклеары (%):		
при поступлении	$18,3 \pm 1,61$	$17,9 \pm 1,02$
при выписке	$4,1 \pm 0,42^*$	$8,2 \pm 0,61$
Гормонотерапия (%)	20*	40

\*Достоверность различий между сравниваемыми группами;  $p < 0,05$ ; контрольная группа — стандартная терапия; основная группа — стандартная терапия с Реаферон-ЕС-Липинтом.

Таким образом, применение Реаферон-ЕС-Липинта в комплексной терапии больных ИМ способствовало значительному ускорению обратного развития основных клинических синдромов — лихорадки, интоксикации, лимфаденопатии, синдрома ангины, изменений в гемограмме, что свидетельствует о противовирусном и иммуномодулирующем эффекте препарата. В основной группе в раз-

гар болезни существенно реже возникала необходимость в назначении гормональных препаратов (20 %), в то время как в контрольной группе в 8 случаях (40 %) применяли ГКС коротким курсом. Результаты работы позволяют рекомендовать включить Реаферон-ЕС-Липинт в комплексную терапию больных ИМ. Переносимость препарата была удовлетворительной, пероральный прием, особенно для детей, отличался большим удобством и простотой применения (Мурзабаева Р. Т. [и др.], 2007).

*Реоаферон-ЕС-Липинт в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ.* Наиболее интересен жаропонижающий эффект этого препарата, основанный на снижении вирусной нагрузки и интоксикации, т. е. сочетание эффектов симптоматической и этиотропной терапии. Препарат выполняет сразу две функции — как средство заместительной терапии, так и индуктор, вызывая выработку собственного ИФН по механизму «цепной реакции». Именно поэтому Реаферон-ЕС-Липинт может использоваться в любой период болезни.

*Для профилактики:* детям от 3 до 10 лет по 250 тыс. МЕ 1 раз в сутки, 2 раза в неделю в течение 1 мес. Взрослым и детям старше 10 лет препарат назначают по 500 тыс. МЕ 1 раз в сутки, 2 раза в неделю в течение 1 мес.

*При лечении:* детям от 3 до 10 лет по 250 тыс. МЕ 2 раза в сутки в течение 3 дней. Взрослым и детям старше 10 лет препарат назначают по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки в течение 3 дней.

Возможно использовать Реаферон-ЕС-Липинт при лечении острых и хронических болезней легких в виде небулайзерных ингаляций.

*Опыт применения Реаферон-ЕС-Липинта в НИИ гриппа РАМН для профилактики гриппа и ОРЗ.* Профилактический эффект Реаферон-ЕС-Липинта изучался в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 583 человека (взрослые).

*Схема для профилактики:* по 500 тыс. МЕ 2 раза в неделю за 30 мин до еды в течение 4 нед.

*Результаты:*

- снижение частоты ОРЗ в 2,2 раза (индекс эффективности), показатель защищенности — 54 %;
- осложнения возникали в 1,6 раза реже;
- быстрее купировались лихорадочные реакции, легче протекало заболевание.

*Схема для лечения взрослых:* по 500 тыс. МЕ за 30 мин. до еды 2 раза в сутки 3 дня. Использование Реаферон-ЕС-Липинта при лечении больных гриппом клинически эффективно, что проявляется укорочением сроков болезни и уменьшением койко-дней, а также отсутствием осложнений и побочных эффектов терапии.

*Эффективность Реаферон-ЕС-Липинта в профилактике гриппа и ОРЗ у детей* (НИИ гриппа, 2005). В исследование было включено 420 детей 7–15 лет. Доза препарата — по 0,25 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 4 нед.

*Результаты:*

— заболело в основной группе 8,6 %, в контрольной (плацебо) — 11,6 %, т. е. на фоне применения Реаферон-ЕС-Липинта дети болели в 1,3 раза реже;

— заболеваемость за последующие 4 нед. после прекращения профилактического курса приема препарата: в основной группе 12,5 %, в контрольной — 16,3 %; суммарный индекс эффективности составил 1,3;

— заболеваемость в младшей группе детей 7–10 лет: в основной группе 8,6 %, в контрольной — 30,2 %; индекс эффективности составил 3,5.

*Клиническая эффективность Реаферон-ЕС-Липинта в терапии гриппа и ОРЗ* (Исаков В. А., Сергеева В. Я., Ефимова Т. Е., Каболова И. В., 2004). Группы пациентов: всего 45 больных гриппом А(Н3N2) и А(Н1N1) от 18 до 50 лет. Основная группа: 30 больных, дополнительно к БТ, получали перорально 500 тыс. МЕ препарата Реаферон-ЕС-Липинт 2 раза в сутки 3 дня. Контрольная группа: 15 пациентов находились на БТ (антигриппин, поливитамины, отхаркивающие средства). Эффективность Реаферон-ЕС-Липинта учитывали по следующим критериям: длительность и интенсивность температурной реакции, продолжительность инфекционной интоксикации (головная и мышечная боль, недомогание, слабость, снижение аппетита), динамика развития катаральных симптомов (кашель, насморк, боли в горле), частота осложнений.

Клиническим маркером тяжести является степень выраженности лихорадочных реакций. При неосложненном гриппе среди принимавших Реаферон-ЕС-Липинт у 70 % больных температура тела не превышала 38,5 °С, что указывает на легкое течение болезни, и лишь у 10 человек (30 %) отмечено среднетяжелое течение гриппа с температурой тела выше 38,6 °С. В контрольной группе на БТ 51,5 % больных имели лихорадку выше 38,6–39,0 °С. Длительность лихорадки у 81,8 % больных основной группы (Реоферон-ЕС-Липинт) не превышала 2–3 сут, на БТ у 54,5 % лиц лихорадка продолжалась 4–5 сут. На фоне Реаферон-ЕС-Липинта быстрее проходили катаральные явления (в среднем 3,5–4,2 дня), в контрольной группе эти симптомы были дольше (4,5–5,7 дня,  $p < 0,05$ ). Средняя продолжительность неосложненного гриппа при приеме Реаферон-ЕС-Липинта была на 1 день короче, а частота осложнений (носовое крово-

течение, пневмония) была в 2,5 раза меньше по сравнению с БТ (13,3 % и 33,3 % соответственно,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, применение препарата Реаферон-ЕС-Липинт у больных среднетяжелыми формами гриппа и других ОРЗ привело к статистически значимому уменьшению длительности объективных признаков синдрома общей инфекционной интоксикации и снижению частоты развития осложнений гриппа и ОРЗ (продуктивного кашля). Высокая клиническая эффективность и безопасность препарата Реаферон-ЕС-Липинт в составе комплексной терапии гриппа и других ОРВИ показана и другими исследователями (Лобзин Ю. В. [и др.], 2003). Препарат с успехом использовался для экстренной профилактики гриппа и других ОРВИ у детей и взрослых в период эпидемий гриппа или сезонного подъема заболеваемости (Ерофеева М. К. [и др.], 2004; 2007). Проведенные авторами исследования позволяют рекомендовать препарат Реаферон-ЕС-Липинт для лечения острых респираторных инфекций.

**Инфагель** (ЗАО «Вектор-Медика», Новосибирск) — гель интерферона- $\alpha 2$  рекомбинантного на гидрогелевой основе, для местного и наружного применения, обладает широким спектром противовирусного действия и высокой иммуномодулирующей активностью.

Инфагель:

- блокирует размножение всех видов человеческих респираторных вирусов;

- отсутствует эффект привыкания к действию препарата (интерферон не взаимодействует с вирусами, он блокирует механизм их воспроизведения);

- обладает высокой лечебной эффективностью;

- высокоэффективен как препарат экстренной профилактики при непосредственной угрозе заражения гриппом, ОРВИ, а также у детей в период привыкания при вхождении в новый коллектив (ясли, сад, школу);

- нетоксичен и безопасен (может применяться как у взрослых, так и у детей);

- не имеет противопоказаний по совместимости с другими лекарственными средствами, включая противовирусные препараты;

- может использоваться совместно с вакцинопрофилактикой.

*Инфагель в терапии герпеса.* Инфагель — антигерпетический препарат на основе ИФН, который является наиболее эффективным средством для местного применения. Инфагель нетоксичен, стабилен при хранении. После высыхания образует защитную пленку, которая удерживается в течение 12 ч и не впитывается одеждой.

*Показания к применению:*

- грипп и ОРЗ, другие вирусные инфекции;

— лечение и профилактика герпетических поражений кожи и слизистых: рецидивирующий стоматит, гингивит, генитальный и опоясывающий герпес.

*Способ применения при герпетических поражениях кожи и слизистых:* инфагель наносится на пораженные участки кожи и слизистых 2 раза в сутки. Длительность курса составляет 5—7 дней.

*Способ применения для профилактики гриппа и ОРЗ:* смазывать носовые ходы 2 раза в сутки весь период подъема заболеваемости гриппом или при контакте с больными (до 1 мес.).

Инфагель включен в список препаратов государственного резерва на случай эпидемии высокопатогенного гриппа А(Н1N1) (письмо Росздравнадзора от 08.06.2009 № 1И-313/09). Рекомендован Минздравом РФ для профилактики и лечения гриппа А(Н1N1) у взрослых и детей в составе комплексной терапии (Временные методические рекомендации по лечению и профилактике гриппа от 30.10.2009). Показана высокая профилактическая и терапевтическая активность препарата инфагель:

- снижает риск заболевания гриппом, ОРВИ в 2 раза. Защитный эффект от применения препарата инфагель держится на достаточно высоком уровне как за весь период применения, так и в течение 1 мес. после окончания профилактики;

- сокращает длительность периода заболевания на 2,6 дня;

- способствует купированию симптомов интоксикации и катаральных симптомов, что приводит к более быстрому выздоровлению заболевших;

- снижает частоту возникновения осложнений в 1,5 раза в период профилактики и в течение 1 мес. после окончания профилактического курса.

**Виферон** — отечественный комплексный препарат, включающий в свой состав рекомбинантный интерферон- $\alpha$ -2b, витамин Е, аскорбиновую кислоту, основу. Препарат разработан в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН. Форма выпуска: суппозитории, содержащие 150 000 МЕ (виферон-1, для новорожденных и детей до 7 лет), 500 000 и 1 000 000 МЕ активности интерферона (виферон-2 и виферон-3 — для детей старше 7 лет и взрослых); мазь, содержащая 40 000 МЕ активности в 1 г.

В комплексной терапии ГИ, хламидиоза, уреаплазмоза, токсоплазмоза, ЦМВИ у взрослых виферон-2 (виферон-3) применяют по 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 10 дней, далее 3 раза в неделю через день по 2 свечи в сутки каждые 12 ч в течение 3—12 мес. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

При лечении герпеса, хламидиоза, ЦМВИ у детей старше 1 года виферон-1 применяют по 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 10 дней. Далее — 3 раза в неделю через день по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом в течение 1—3 мес. Следует отметить, что виферон можно применять беременным женщинам, препарат хорошо сочетается с основными лекарственными формами, безболезненное введение.

**Генферон** (производитель ЗАО «Биокад», Россия) — отечественный комплексный препарат; суппозитории включают в состав рекомбинантный интерферон- $\alpha$ , таурин и анестезин. Обладает противовирусным, противобактериальным, иммуномодулирующим и обезболивающим действием. Применяется для лечения острых и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Важен анальгезирующий эффект генферона, так как, по данным авторов, 10—12 % больных с РГГ имеют выраженный болевой синдром (поражение седалищного и других нервов). Препарат назначается в виде ректальных свечей 2 раза в сутки в течение 7—12 дней. Возможны повторные курсы.

**Применение иммуномодуляторов.** В настоящее время терапия ГВИ основывается на прямом подавлении репликации вируса. В терапевтических рекомендациях по лечению герпеса преобладают нуклеозидные аналоги, в частности ацикловир, валтрекс, фамвир. Назначают как эпизодическую, так и длительную супрессивную терапию, однако нуклеозидные аналоги не имеют отдаленного последствия при данном заболевании; при прекращении лечения рецидивы герпеса возобновляются с прежней частотой. Для проведения длительной подавляющей терапии необходимо, чтобы пациент соблюдал ежедневный прием препарата в течение нескольких лет. Нуклеозидные аналоги снижают уровень выделения вируса, и при постоянном приеме препарата в период ремиссии снижается частота бессимптомного выделения ВПГ у пациентов с ГГ (Исаков В. А. [и др.], 1999; Киселев О. И. [и др.], 1999).

При наличии ограничений для проведения направленной терапии против репликации вируса для пациента может быть более приемлемым режим с использованием иммуномодуляторов (ИМД). К иммуномодулирующим средствам И. С. Фрейдлин (1989) относит препараты химической и биологической природы, способные модулировать (угнетать или стимулировать) реакции иммунитета. Эти препараты воздействуют на иммунокомпетентные клетки, на процессы созревания, миграции, кооперации, а также на взаимодействие этих клеток и их продуктов (цитокинов) с соответствующими мишенями. Существует совершенно определенная потребность в такой терапии, которая будет эффективна против рецидивов заболева-

ния после окончания курса лечения. Поэтому важной составляющей частью комплексной терапии рецидивирующей ГИ являются препараты с иммуномодулирующими свойствами, которые объединяют в три класса (Ершов Ф. И., Чижов Н. П., 1995):

1) эндогенные цитокины — интерфероны, интерлейкины, фактор активации макрофагов, фактор некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, эритропоэтины, миелопептиды и пр.;

2) иммуномодуляторы экзогенного (естественного) происхождения — вирусы, микроорганизмы и их эндотоксины, липополисахариды, биологически активные вещества и пр.;

3) синтетические высоко- и низкомолекулярные вещества — адаптогены, производные имидазола, флюореона, пирана, фосфорорганические соединения и пр.

К сожалению, химическая структура и механизм действия многих препаратов указанных классов неизвестны, что ограничивает их применение.

Применение ИМД возможно при аутоиммунных и аллергических заболеваниях лишь при наличии инфекционных процессов, осложняющих основное заболевание. В основном, ИМД используются в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов (лучше употреблять термин «вторичная иммунологическая недостаточность»), которые проявляются частыми, рецидивирующими и трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными заболеваниями. Как правило, у таких больных имеются нарушения различных звеньев иммунной системы, но выявить их не всегда возможно. Поэтому в данном случае допустимо назначение иммуномодулирующих препаратов даже при отсутствии существенных отклонений от нормы в иммунном статусе больного (Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 2003). Авторы считают, что ИМД следует назначать одновременно с антибиотиками или противовирусными средствами. В этом случае химиопрепарат снижает активность микробной клетки (вирусов), а ИМД повышает функциональную активность иммунокомпетентных клеток.

В случае лечения больных острыми бактериальными или вирусными инфекциями ИМД (препараты тимуса, средства бактериального происхождения) следует применять с осторожностью, чтобы не спровоцировать активацию НК с массивным разрушением инфицированных вирусом тканей. Однако ИМД, обладающие антиоксидантными и детоксикационными свойствами (например, полиоксидоний, галавит), могут применяться при острых инфекционных процессах у иммунокомпрометированных пациентов с целью предупреждения развития постинфекционных осложнений (Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 2003). При иммунореабилитации возможно использование иммуно-



модулирующих препаратов в режиме монотерапии либо в сочетании с другими лекарственными средствами.

Следует отметить, что иммуномодулирующий эффект зависит от числа и функционального состояния клеток, которые отзываются на соответствующий сигнал, поэтому назначение ИМД предпочтительно тем больным, которые находятся в пролиферативной фазе иммунного (противогерпетического) ответа, т. е. не раньше 18–21-го дня при остром и 12–14-го дня при рецидивирующем герпесе (Исаков В. А. [и др.], 1993; Хахалин Л. Н., 1997). В препаратах ИМД активно действующие вещества обладают иммуностимулирующими свойствами в отношении клеточного и гуморального иммунитета, окислительно-восстановительных процессов, синтеза цитокинов (Ершов Ф. И., Оспельникова Т. П., 2001). Важно, чтобы в процессе иммунологического мониторинга эффективности лечения врачи контролировали не только динамику количественных показателей иммунитета, но и степень восстановления функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

А. Н. Трунов с соавт. (1997) показали клиническую эффективность иммуномодулирующего действия эхинацеи в капсулах (без базовой терапии) при лечении герпеса, гриппа, вагинальных инфекций. В случае оценки эффекта иммуномодулирующих препаратов, активирующих моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета, в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых оппортунистической флорой, авторы предлагают использовать минимальный иммунодиагностический комплекс: выявить активацию фагоцитов, двукратно определить уровень титров специфических антител (до лечения и на 10–14-й дни, т. е. на пике их продукции) и ЦИК (до лечения и после 15–16-го дня, когда происходит падение уровня антител, что должно сопровождаться увеличением концентрации ЦИК в сыворотке крови). Определение уровней ИЛ-2 и ИЛ-4 в динамике (до лечения и на этапе развития специфического иммунного ответа) поможет предопределить основной тип иммунного ответа (клеточный — Th1, или гуморальный — Th2) (Трунов В. А. [и др.], 2002).

Для этих же целей авторы определяли в динамике уровни ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4. Было показано, что включение в комплексную терапию больных с тяжелым течением ГГ при монотонном типе рецидивирования фамвира в сочетании с ИФН (виферон) или его индукторами (амиксин, циклоферон) способствует оптимизации клеточного иммунного ответа и цитокинового профиля пациентов, что влияет на показатели интегрального коэффициента ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4, который может служить маркером преобладания иммунного ответа по Th1 или Th2-зависимому типу (Исаков В. А. [и др.], 2011). Следует отметить, что способность многих возбудителей ИППП стимулировать

секрецию Th2-зависимых цитокинов (особенно ИЛ-4) рассматривается как защитный механизм, препятствующий адекватной элиминации патогенов (Хрянин А. А., Решетников О. В., 2011).

В терапии ГВИ используются лекарственные препараты различных фармакологических групп, которые часто обладают не только противовирусной, но также иммуномодулирующей, антибактериальной, антиоксидантной активностью. М. С. Тищенко с соавт. (2006) провели сравнительный анализ клинической эффективности различных препаратов, которые используются для лечения больных ГИ. В открытое рандомизированное контролируемое исследование было включено 437 больных ГИ в возрасте от 3 до 75 лет, в том числе 280 (64,0 %) больных ОГ (230 женщин и 50 мужчин), 106 (24,3 %) больных ГГ (66 женщин и 40 мужчин) и 51 (11,7 %) человек (36 женщин и 15 мужчин) с сочетанием ОГ и ГГ. ГИ устанавливался на основании типичной клинической картины заболевания и подтверждался выявлением специфических антител (IgM), антигена ВПГ (в ИФА) и его ДНК (в ПЦР) из очагов поражения.

Для учета эффективности различных методов лечения были разработаны критерии оценки тяжести обострения ОГ и ГГ в баллах. Результаты обследования вносились в карты, которые включали 300 признаков. Термином «признак» были обозначены различные анамнестические сведения, клинические симптомы, результаты лабораторных исследований. После соответствующей кодировки или в непосредственном числовом значении в рамках, установленных для каждого признака, информация вводилась в компьютер с целью последующей статистической обработки (Тищенко М. С. [и др.], 2006).

Результаты показали, что нет статистически достоверной корреляционной взаимосвязи между выявлением маркеров ВПГ и клиническими проявлениями заболевания. Наиболее эффективным оказалось комплексное лечение (противовирусные средства в сочетании с иммуностропными препаратами), которое способствовало максимальному снижению тяжести рецидива (%): при ОГ — на 68,4 %, при ГГ — на 78,9 % (табл. 108).

До последнего времени на Западе терапию рецидивирующей ГИ проводили исключительно ацикловиром (и его производными). Однако лишь сегодня наши западные коллеги признали ограниченность использования противовирусной монотерапии при лечении пациентов с ГИ и предлагают иммуномодуляторы в качестве потенциально нового способа лечения ГГ (Leung D. T. [et al.], 2000; Marques A. R. [et al.], 2000; Miller R. L. [et al.], 2002). Это еще одно подтверждение правильности нашего стратегического направления на комплексную терапию больных рецидивирующей ГИ (в том числе ГГ) препаратами с проти-

вовирусной, иммуномодулирующей, антиоксидантной активностью, средств системной энзимотерапии, про- и пребиотиков (Ершов Ф. И. [и др.], 1996; Исаков В. А. [и др.], 1991).

Таблица 108

**Влияние лечения на тяжесть течения ОГ и ГГ (в баллах)**

Препараты для лечения	Предшествующий рецидив		Первый рецидив после лечения		Снижение тяжести рецидива (в %)	
	ОГ	ГГ	ОГ	ГГ	ОГ	ГГ
Зовиракс	1,90 ± 0,26	1,95 ± 0,24	0,90 ± 0,19**	0,86 ± 0,19**	52,5	56,1
Виролекс	1,86 ± 0,25	1,90 ± 0,24	0,95 ± 0,20*	0,90 ± 0,20**	48,7	52,5
Герперакс	1,81 ± 0,25	1,86 ± 0,23	1,0 ± 0,21*	0,90 ± 0,20**	44,7	51,3
Алпизарин	1,76 ± 0,25	1,81 ± 0,23	1,14 ± 0,22	1,24 ± 0,22	35,1	31,6
Полирем	1,81 ± 0,25	1,86 ± 0,22	1,05 ± 0,21*	1,05 ± 0,20**	42,1	43,6
Реаферон	1,86 ± 0,25	1,81 ± 0,25	0,95 ± 0,21*	1,14 ± 0,21*	48,7	36,8
Неовир	1,76 ± 0,24	1,90 ± 0,24	0,95 ± 0,21*	1,19 ± 0,21*	45,9	37,5
Циклоферон	1,76 ± 0,24	1,86 ± 0,23	1,05 ± 0,21*	1,14 ± 0,20*	40,5	38,5
Аллокин-альфа	1,81 ± 0,25	1,90 ± 0,24	0,76 ± 0,18**	0,62 ± 0,15**	57,9	67,5
Иммунал	1,76 ± 0,24	1,81 ± 0,24	1,43 ± 0,24	1,52 ± 0,25	18,9	15,8
Пирогенал	1,81 ± 0,24	1,76 ± 0,24	1,52 ± 0,24	1,33 ± 0,23	15,8	24,3
Тактивин	1,86 ± 0,23	1,76 ± 0,24	1,38 ± 0,24	1,10 ± 0,20*	25,6	37,8
Тималин	1,86 ± 0,23	1,76 ± 0,24	1,43 ± 0,24	1,14 ± 0,20	23,1	35,1
Тимоген	1,86 ± 0,23	1,76 ± 0,24	1,43 ± 0,24	1,14 ± 0,21	23,1	35,1
Деринат	1,90 ± 0,24	1,71 ± 0,23	1,04 ± 0,20*	0,86 ± 0,21*	45,0	50,0
Герпетическая вакцина	1,86 ± 0,23	1,76 ± 0,23	0,90 ± 0,19**	0,90 ± 0,21*	51,3	48,6
Витагерпавак	1,86 ± 0,23	1,76 ± 0,23	0,86 ± 0,19**	0,81 ± 0,20**	53,8	54,1
Комплексное лечение (противовирусные и иммуностимулирующие препараты)	1,81 ± 0,23	1,81 ± 0,24	0,57 ± 0,16**	0,38 ± 0,19**	68,4	78,9

\*  $p \leq 0,05$ .

\*\*  $p \leq 0,01$ .

**Изопринозин** (производитель «ТЕВА Фармацевтические предприятия Лтд») — современный препарат с иммуномодулирующим и противовирусным действием, который зарекомендовал себя как высокоэффективное средство в терапии различных инфекций и заболеваний, в том числе у лиц со сниженным иммунным статусом. Интегрированная деятельность иммунной системы является одним из важнейших условий здорового организма. Однако на иммунную систему оказывают воздействие многие факторы, которые с трудом

можно исключить из повседневной жизни. Защитная способность организма снижается вследствие инфекций, при стрессах и в пожилом возрасте, с другой стороны, иногда именно в ходе какого-либо лечения возникает необходимость такого вмешательства, которое стимулирует иммунную систему. Цитостатическое, гормональное лечение или радиотерапия усиливают вероятность возникновения иммунодефицитных состояний и инфекций. Сегодня хорошо известно, что при многих заболеваниях необходимо применять препараты, способные восстановить сниженную активность иммунной системы. В отношении многих ОРВИ вакцино- и химиопрофилактика не имеют перспектив. Здесь актуальным является активизация естественного иммунитета индукторами интерферона и иммуномодуляторами, в частности изопринозином.

Активным веществом изопринозина является инозиплекс (*inosine pranobex, methisoprinol*), 1 таблетка содержит 500 мг. Эффективность комплекса изопринозина определяется присутствием инозина; второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов. Химическая структура: комплекс инозина и диметиламино-2-пропанол р-ацетиамидо-бензоата в соотношении 1 : 3. После приема препарата внутрь в дозе 1,5 г максимальная концентрация инозина достигается через 1 ч.

1-й период полувыведения (50 мин) связан с выведением инозина и проходит с образованием мочевой кислоты. 2-й период полувыведения диметиламино-2-пропанол р-ацетиамидобензоата равен 3—5 ч, при этом метаболиты выводятся почками. Во время приема изопринозина нельзя применять иммунодепрессанты и аналогичные препараты, а также лекарственные препараты, обладающие нефротоксичным действием (Земсков В. М., 1989; Сергеев Ю. В., 1999).

*Противовирусное действие* изопринозина проявляется в подавлении репликации ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Препарат повышает ферментативную активность инфицированной клетки, предохраняет от поствирусного снижения синтеза белка.

*Иммуномодулирующее действие изопринозина:*

- стимулирует биохимические процессы в макрофагах и функции Т-лимфоцитов;
- увеличивает продукцию интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2), стимулирует выработку ИФН- $\gamma$ , повышает синтез антител;
- усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ЕК-клеток, модулирует иммунный ответ по клеточному типу;
- стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток.

Изопринозин является иммуномодулятором с неспецифическим типом активности. Он эффективен при лечении первичной и рецидивирующей ВПГИ-инфекции (генитальной, лабиальной) и приводит к исчезновению высыпаний в сроки, сравнимые с действием других противовирусных препаратов. При назначении монотерапии изопринозином во время первичного ГГ при раннем проведении терапии в среднем требуется на 1—2 дня больше для заживления высыпаний по сравнению с АЦ или его производными (валацикловир, фамцикловир). Это обусловлено фармакологическими свойствами препарата и его взаимодействием с вирус-инфицированными клетками. Специфические противогерпетические средства нацелены на подавление метаболических процессов вирусного цикла в клетке, что происходит после прекращения вирусной репликации через ВДНК-полимеразу. Прямое воздействие на фермент обуславливает быстрое наступление клинических эффектов.

Однако при применении изопринозина процесс заживления проходит через две стадии усиления пролиферации CD4 клеток, что приводит к подавлению пролиферации вируса за счет повышенной внутриклеточной интеграции и усиления синтеза белков. Иными словами, *иммунная система полугает воздействие на той стадии заболевания, после которой организм сам может естественными путями справиться с вирусом при помощи врожденного и приобретенного иммунитета*. В этом и состоит механизм действия изопринозина, который восстанавливает способность иммунной системы к противодействию репродукции вируса и оказывает иммуномодулирующий эффект на защитные клетки.

*Показания к применению.*

Вирусные инфекции у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой:

- папилломавирусная инфекция, контагиозный моллюск, вульгарные бородавки;

- простой герпес (ВПГ-1, ВПГ-2 с поражением кожи и слизистых оболочек), опоясывающий герпес, ветряная оспа, эпидемический паротит;

- грипп и ОРВИ, корь, краснуха, гепатиты, другие вирусные инфекции;

- вторичные иммунодефицитные состояния (пожилой возраст, лучевая терапия, химиотерапия и пр.), атопический дерматит, осложненный вторичной инфекцией, хронические пиодермии (фурункулез, вульгарный и стрептококковый импетиго), ИППП, онкологические заболевания и др.

*Противопоказания:* подагра, мочекаменная болезнь, почечная недостаточность, беременность.

**Предупреждение!** Транзиторное увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче, которое нормализуется в ходе лечения или несколькими днями после окончания лечения, не является показанием для отмены препарата.

Доза препарата назначается индивидуально, в зависимости от характера и тяжести заболевания. Суточная доза взрослым 50 мг/кг массы тела в 3—4 приема; детям с 3 лет — 50—100 мг/кг массы тела в 3—4 приема. Курс лечения от 5—8 до 28 дней.

*Противовирусный эффект:* детям с 3 лет — 50—100 мг/кг массы тела. Взрослым 1000 мг 3 раза в сутки, курс 5—10 дней.

*Иммуномодулирующий эффект:* детям с 3 лет — 20—50 мг/кг массы тела. Взрослым по 500 мг 2 раза в сутки. Курс 10—14 дней. По показаниям до 6 мес. Совместим с антибиотиками, интерферонами и другими лекарственными препаратами.

Клиническое течение герпеса и длительность заболевания зависят от времени между появлением первых симптомов заболевания и началом проведения лечения. Часто бывает так, что пациент не получает лечения в ранние сроки, особенно при первичных атаках, что может приводить к удлинению времени выздоровления и необходимости повышения дозы препарата. Нелеченные эпизоды при первичном ГГ могут разрешаться через 14—21 день по сравнению с 8—12 днями при рецидивах.

Показано, что применение изопринозина во время первичных и рецидивирующих форм заболевания приводит к полному заживлению, которое происходит в течение 5—7 дней, если лечение начато в течение первых 48 ч с момента начала заболевания. Отмечалось достоверное укорочение сроков исчезновения симптомов и более быстрое облегчение выраженности симптомов зуда, воспаления и отека. Следовательно, терапию необходимо начинать в первые 48 ч от начала появления высыпаний, при первой атаке генитального/лабиального герпеса или при первых симптомах (продромальная фаза), до появления высыпаний при рецидивах.

*Схемы лечения и дозировки.*

1. *Эпизодическое лечение.* Для купирования рецидива необходимо в самом начале обострения с учетом тяжести назначать максимальную высокую дозу препарата (6—8 таблеток по 500 мг в сутки), а не ограничиваться малыми дозами. Дозу изопринозина делят на 3—4 приема, препарат принимают до исчезновения высыпаний на коже, и далее еще 2 дня после исчезновения симптомов. Обычная длительность лечения рецидива герпеса составляет 7—9 дней, исчезновение высыпаний происходит между 5—7-м днем.

2. *Постоянное циклическое супрессивное лечение.* Применяют высокие суточные дозы в 3—4 г изопринозина, равно поделенные на

3—4 приема, в течение 5—7 дней, затем лечение продолжают на сниженной поддерживающей дозе по 2 таблетки (по 500 мг) в сутки (принимать одновременно, до полудня) до появления первых признаков рецидива. Затем вернуться к высокой суточной дозировке и продолжать лечение в течение 5 дней. При необходимости повторить лечение с проведением мониторинга для оценки состояния пациента и решения вопроса о продлении курса.

После купирования рецидива изопринозин назначается в виде поддерживающей дозы — 2 таблетки в сутки. При тяжелом течении инфекции поддерживающая иммуномодулирующая доза препарата назначается длительно на период до 6—12 мес. При среднетяжелой форме инфекции поддерживающая терапия проводится в течение 3 мес., при легкой — в течение 1 мес. Если во время приема иммуномодулирующей дозы возник очередной рецидив ГИ, пациенту снова стоит назначить максимально высокую дозу препарата.

При лечении ВПГ-инфекции для достижения максимального эффекта от применения изопринозина следует придерживаться двух основных правил:

- раннее назначение изопринозина, желательно в продромальной фазе заболевания. Назначать при появлении первых признаков герпетических высыпаний (лучше всего в течение 24 ч);

- прием изопринозина должен быть регулярным, поделенным на 3—4 дозы. Из-за короткого периода полужизни препарат следует принимать 3—4 раза в сутки, что обеспечит поддержание оптимальной его концентрации в крови.

Многочисленные исследования в течение 35 лет подтвердили высокую клиническую эффективность изопринозина в лечении персистирующих герпесвирусных и папилломавирусных инфекций (Хрянин А. А., Решетников О. В., 2011). Хорошая переносимость препарата, минимум побочных эффектов, возможность подбора индивидуальной дозировки и использования в комбинации с другими иммунокорректирующими препаратами позволяют применять его в любом возрасте и длительное время (Богатырева И. И., 2001; Вугне М. А. [et.al.], 1988).

Применение изопринозина у больных ГИ уменьшает длительность рецидивов и частоту обострений. Иммунокорректирующая и противовирусная активность препарата проявляется не только в местах клинических проявлений инфекции (везикулы, эрозии), но и в нервных ганглиях. Препарат оказывает лечебное действие как в фазе обострения ГИ, так и в межрецидивный период (Белоусова Т. А., 2006).

В плацебо-контролируемом исследовании наблюдали 53 больных РГГ, из них изопринозин получали 26 больных, плацебо — 27 больных. Длительность лечения составила 6 мес.: в острый пери-



од изопринозин назначали 3–4 г/сут (таблетки по 500 мг), в бес­симптомный период — 1 г/сут изопринозина или плацебо. Через 6 мес. частота рецидивов на фоне лечения изопринозином достоверно уменьшилась по сравнению с группой плацебо (с 1,2 случая до 0,56 случая в месяц и с 0,8 до 0,61 случая соответственно,  $p = 0,01$ ).

Хорошие результаты получены при терапии изопринозином ОГ. В группе из 90 больных 33 пациента получали изопринозин в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки, в течение 10 суток, а 57 больных составили группу плацебо. Время выздоровления наступало достоверно раньше у лиц, леченных изопринозином, по сравнению с группой плацебо (16 и 25 дней соответственно,  $p < 0,01$ ). Причем у пожилых людей результаты терапии были лучше.

Генитальный герпес как моноинфекция встречается у 22–30 % больных, чаще врачи регистрируют сочетанные вирусно-вирусные (в том числе с ПВИ) или вирусно-бактериальные заболевания уро-генитального тракта. Высокую эффективность при лечении 269 больных ПВИ показал изопринозин (Забелев А. В. [и др.], 2003). Все женщины находились под наблюдением с кольпоскопическим и цитологическим контролем 1 раз в 6 мес. Пациентки, подвергшиеся деструктивным методам лечения, получали комбинированную терапию с включением иммуномодулирующих препаратов: 207 из них принимали ликопид в курсовой дозе 200 мг до или после лазердеструкции или электрокоагуляции шейки матки, а 62 женщины с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени после деструктивного лечения получали изопринозин. Среди последних были 42 пациентки с неблагоприятным сочетанием папилломавирусной и герпетической инфекций. Изопринозин назначали по 2 таблетки (по 500 мг инозиплекса) 3 раза в сутки в течение 5 дней, проходили 3 таких курса с интервалом 1 мес.

По истечении 1 года после деструктивного лечения только у 6 из 269 пациенток (3 %) обнаружен рецидив заболевания. Комбинированное лечение оказалось эффективным в 97 % случаев. Причем в 1 случае (1,6 %) рецидив ВПЧ — поражение шейки матки — выявлен среди больных (62), получавших в комплексе лечения изопринозин, тогда как остальные 5 случаев (2,4 %) имели место у женщин, принимавших ликопид (у 5 из 207).

Инфекция, обусловленная ВЭБ, относится к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям детского возраста. В последние годы во всем мире, в том числе в Российской Федерации, отмечается увеличение количества больных детей и взрослых с ВЭБ-инфекцией, что связано не только с улучшением качества диагностики, но и с истинным ростом их числа (Ершов Ф. И., Исаков В. А., Беккер Г. П. [и др.], 2008; Исаков В. А., Архипова Е. И.,

Исаков Д. В., 2006). Заболеваемость острой ВЭБ-инфекцией в нашей стране в 2003 г. составила 37,5 случаев на 100 тыс. детей, что в 2 раза больше по сравнению с 1996 г. (Иванова В. В. [и др.], 2005).

В работе Э. Н. Симованьян с соавт. (2007) убедительно показана эффективность использования изопринозина с целью оптимизации программы лечения часто болеющих детей (ЧБД). Под наблюдением находились 78 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет, относящихся к группе ЧБД. Частота эпизодов острых респираторных инфекций составляла 6–12 раз в год. Методом случайной выборки больные были распределены на 2 группы, оказавшиеся сопоставимыми по клинико-лабораторным показателям на момент начала лечения. У всех больных на основании клинико-лабораторного обследования диагностирована хроническая ВЭБ-инфекция в стадии реактивации, которая у 28 детей (1-я группа; 35,9 %) протекала в форме моноинфекции, у 50 больных (2-я группа; 64,1 %) — в виде микст-инфекции в сочетании с ВПГ и ЦМВ.

ВЭБ-микст-инфекция характеризовалась высокой частотой факторов риска в антенатальном и постнатальном периодах, наличием бактериально-грибковых микст-инфекций, поражений нижних дыхательных путей и легких, проявлений лимфопролиферативного, церебрального и гастроинтестинального синдромов, глубокими нарушениями Т- и В-клеточного звеньев иммунитета, метаболизма нейтрофилов. У пациентов с хронической ВЭБ-моноинфекцией обнаружены поражения верхних дыхательных путей, выраженные кардиальный и артралгический синдромы, активация В-клеточного звена иммунитета.

Всем пациентам назначали рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b (виферон) по пролонгированной схеме (Малиновская В. В. [и др.], 2006), пробиотики, препараты метаболической реабилитации и поливитамины. В комплексную терапию 40 пациентов (15 детей 1-й группы и 25 больных 2-й группы) был включен инозин пранобекс (изопринозин) в дозе 50–100 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь. Проводили 3 курса лечения по 10 дней с интервалом 10 дней. Остальные дети (13 пациентов 1-й группы и 25 больных 2-й группы) получали только стандартную терапию. Обследование пациентов, которое включало изучение данных анамнеза, клинический осмотр, параклинические и инструментальные методы, проводили до начала лечения и через 3 мес.

Сочетанное использование изопринозина и виферона у больных моноинфекцией ВЭБ способствовало отчетливой положительной динамике клинических показателей, в том числе частоты генерализованной лимфаденопатии (до лечения 100 %, после лечения 60 %), гипертрофии небных и глоточной миндалин (53,3 % и 13,2 %), гепа-

томегалии (26,7 % и 0 %), интоксикационного (73,3 % и 33,3 %), инфекционного (100 % и 60 %), вегетовисцерального (53,3 % и 13,3 %) синдромов, синдрома гиперактивности (60 % и 20 %), дискинезии желчевыводящих путей (46,6 % и 13,3 %), кардиального (46,6 % и 13,3 %) и артралгического (33,3 % и 0 %) синдромов. У большинства пациентов исчезали серологические показатели репликации ВЭБ.

При назначении монотерапии вифероном отмечалась лишь тенденция к уменьшению указанных показателей. Частота эпизодов острой респираторной инфекции в течение 3 мес. у детей, получавших виферон, составила  $1,9 \pm 0,3$  раза, на фоне комбинированной терапии —  $0,8 \pm 0,2$  раза ( $p < 0,05$ ). Применение комплексной терапии изопринозином и вифероном у пациентов с моноинфекцией ВЭБ способствовало положительным сдвигам показателей клеточного звена иммунной системы — восстановлению количества  $CD3^+$  и  $CD4^+$  клеток, увеличению содержания  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD25^+$ , HLA  $DR^+$  лимфоцитов, снижению готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу. Со стороны В-клеточного звена отмечались увеличение содержания  $CD20^+$  лимфоцитов, IgA, переключение синтеза иммуноглобулинов с класса IgM на IgG, снижение ЦИК. Происходили активация кислородозависимого метаболизма нейтрофилов и восстановление его адаптационных возможностей. У больных, получавших монотерапию вифероном, динамика показателей иммунного статуса практически отсутствовала.

У пациентов 2-й группы на фоне комбинированного лечения наблюдалась более существенная по сравнению с монотерапией динамика клинических показателей — снижение частоты лимфопролиферативного (100 % и 68 %), интоксикационного (100 % и 44 %), инфекционного (100 % и 68 %), церебрального, гастроинтестинального, кардиального (24 % и 4 %) и артралгического (12 % и 4 %) синдромов.

При использовании монотерапии вифероном частота эпизодов острых респираторных инфекций в течение 3 мес. составила  $2,1 \pm 0,4$  раза, при назначении комбинированного лечения —  $1,1 \pm 0,2$  раза ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у детей, получавших сочетание изопринозина и виферона, в отличие от монотерапии, отмечалось существенное уменьшение частоты серологических маркеров репликации ВЭБ, ЦМВ и ВПГ. Таким образом, сочетанное использование изопринозина с вифероном приводило к торможению репликации герпесвирусов, модуляции показателей клеточного и гуморального иммунного ответа, нормализации метаболической активности нейтрофилов, уменьшению частоты респираторных инфекций и симптомов хронической ВЭБ-инфекции. Высокая эффективность пред-

ложенной программы терапии позволяет рекомендовать ее включение в стандарт лечения и реабилитации ЧБД с хроническими герпесвирусными инфекциями (Симованьян Э. Н. [и др.], 2007).

Многие женщины, особенно в юном и молодом возрасте, любые высыпания на коже лица рассматривают как косметические дефекты. Нередко они обращаются за первой помощью не к дерматологу, а к косметологу (Белоусова Т. А., 2006). Поэтому знание клинической симптоматики и принципов терапии дерматозов фациальной локализации совершенно необходимо врачу-дерматокосметологу (Панова О. С., 2003). Область лица — одна из излюбленных локализаций проявления ПГ. Высыпания чаще располагаются на красной кайме губ, вблизи крыльев носа, периоральной области, подбородке, значительно реже — в области щек и лба. Известны случаи рецидивов простого герпеса у женщин после манипуляций косметологов в салонах красоты, в частности, развитие диссеминированной формы простого герпеса после срединного пилинга, рецидивы герпеса после процедуры лазерной шлифовки (Белоусова Т. А., 2006). Поэтому косметолог обязан выяснять анамнез в отношении герпесвирусных инфекций и не допускать рецидивов герпеса у своих клиентов после процедур.

Есть положительный опыт применения изопринозина в косметологической практике при обширных дерматозах в целях профилактики рецидива герпеса. Препарат назначался за 4–5 дней до операции в дозе 1000 мг 3 раза в сутки, а затем еще в течение 10 суток по 500 мг 2 раза в сутки до полной эпителизации раневой поверхности. При возникновении рецидива герпеса дополнительно назначались синтетические нуклеозиды (ацикловир, валтрекс, фамвир). На фоне такой терапии длительность рецидива значительно сокращалась, а дефектов или гиперпигментаций кожи на месте локализации герпеса не наблюдалось (Гейниц А. В. [и др.], 2003; Халдина М. В. [и др.], 2005).

Таким образом, многолетний опыт применения изопринозина доказал его универсальность при лечении герпеса у детей и взрослых. Препарат эффективен при лечении как рецидива (эпизода) герпеса (высокие дозы), так и в межрецидивный период (низкие дозы) для сокращения числа рецидивов, а также как альтернативное лечение при резистентности вирусов герпеса к ацикловиру.

**Полиоксидоний** (сополимер N-оксида 1,4 этиленпиперазина и N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромид) — иммуномодулирующее средство (международное непатентованное название: азоксимера бромид), обладает детоксикационными, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами.

Полиоксидоний используется для лечения острых и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний у пациентов со вторичной иммунологической недостаточностью, для реабилитации часто и длительно болеющих.

Препарат выпускается в виде суппозиториев вагинальных и ректальных по 6 мг и 12 мг. Назначается взрослым 1–2 раза в сутки 3–4 дня, затем через день курсом 10–20 суппозиториев. Суппозитории 6 мг разрешены детям с 6 лет. Отпуск без рецепта.

**Ликопид** (глюкозаминилмурамил дипептид) — иммуномодулятор нового поколения (производитель ЗАО «Пептек», Москва). Применение ликопида вызывает значительное повышение эффективности антибактериальных, противогрибковых и противовирусных средств, снижает их курсовые дозы, ускоряет выздоровление, повышает резистентность организма. Ликопид безопасен, отлично переносится, незаменим в амбулаторной практике, разрешен к применению у детей.

Показания к применению ликопида: для лечения патологии дыхательных путей, гриппа и ОРЗ, туберкулеза, лечения гнойных послеоперационных осложнений. При лечении герпетического кератита ликопид применяют по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в сутки под язык, необходимо 2 курса по 3 дня с интервалом в 3 дня (2 упаковки по 10 мг на курс). При другой локализации герпеса (легкие формы) — по 2 таблетки (1 мг) 3 раза в сутки под язык, 6 дней; при тяжелых формах — по 10 мг 1–2 раза в сутки внутрь, 6 дней. Лечение цитомегаловирусной инфекции: легкие формы — по 2 таблетки (1 мг) 2–3 раза в сутки под язык, 10 дней; при гепатолиенальном синдроме — по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки, 10 дней. Для лечения поражений шейки матки вирусом папилломы человека — по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки внутрь, 3 курса по 7 дней с интервалом 14 дней; при тяжелых формах — по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки внутрь, 10 дней.

**Галавит** (ЗАО «Центр современной медицины „Медикор“», Россия) относится к синтетическим (химически чистым) лекарственным средствам с иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Препарат представляет собой натриевую соль 5-амино-1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофталазина. Разрешен к клиническому применению с 1997 г. Противовоспалительное действие препарата осуществляется за счет подавления активированными макрофагами избыточного синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО $\alpha$  и индукции синтеза ИЛ-4, ИЛ-10. В результате происходит снижение степени интоксикации, продолжительности и выраженности воспалительного процесса.

Существуют следующие лекарственные формы препарата галавит:

- инъекционная (кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета по 100 мг в одном флаконе для приготовления инъекционной формы); перед введением препарат разводят в 2 мл воды для инъекций или 0,9 % раствора хлорида натрия (в упаковке — 5 ампул);

- суппозитории ректальные (содержание действующего вещества — по 0,1 г в одном суппозитории; упаковка — 10 суппозиторияев).

Галавит применяется при ИППП, вызванных следующими возбудителями: хламидиями, вирусами простого герпеса, мико- и уре-аплазмами, кандидами, цитомегаловирусами, стрептококками, стафилококками.

*Механизмы действия галавита.* Основными мишенями действия препарата являются звенья иммунитета — клеточный (макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки или Т-хелперы, цитотоксические Т-клетки) и гуморальный (антитела, вырабатываемые плазматическими клетками, IgM, IgG, IgA). Препарат регулирует активность макрофагов и синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ), повышает неспецифическую защиту организма за счет усиления фагоцитарной активности нейтрофилов, повышает уровень иммуноглобулинов при их недостаточности, регулирует пролиферативную активность субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-киллеры) и NK-клеток, стимулирует синтез ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ .

*Схема применения галавита:*

- острый период: 200 мг/сут однократно в первые 2 дня, затем по 100 мг с интервалом 72 ч. Курс лечения — 15—25 инъекций;

- хронический процесс: по 100 мг с интервалом 72 ч. Курс лечения — до 20 инъекций.

Препарат вводят внутримышечно. Перед введением препарат разводят в 2 мл воды для инъекций или в 0,9 % растворе хлорида натрия.

Применение иммуномодулятора галавит способствует повышению эффективности комплексной терапии, сокращению длительности заболевания и увеличению продолжительности ремиссии, снижению курсовых доз антибиотиков, позволяет добиться лечебного эффекта в более короткие сроки. Галавит хорошо взаимодействует со всеми антимикробными препаратами, интерферонами и их индукторами.

В своей работе Шульженко А. Е., Зуйкова И. Н. (2003) оценили эффективность галавита в комплексной терапии пациентов с РГГ. Было отобрано 30 человек в возрасте от 16 до 65 лет с клиническими проявлениями ГГ, резистентного к противовирусной терапии. Критериями отбора были: наличие рецидива ГГ в периоде продромы или обострения, но не более 48 ч от момента появления высыпаний, а также полноценная контрацепция у женщин детородного возраста.

Методом произвольной выборки были сформированы две группы пациентов. В 1-ю (основную) группу вошли 20 человек, которые получали базисную терапию валтрексом по 500 мг 2 раза в сутки в комплексе с галавитом — по 100 мг внутримышечно, ежедневно 5 инъекций, далее — по 100 мг через день, еще 15 инъекций. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 10 человек, которые получали только базисную терапию валтрексом. Средняя продолжительность заболевания составила 3 года, частота рецидивов — 8 раз в год. До лечения диагноз ГИ методом ПЦР был подтвержден у всех больных (выявлен ВПГ-2 в 100 % случаев). У всех пациентов были жалобы на пузырьковые или эрозивные высыпания в области гениталий, зуд, жжение. Для оценки степени выраженности местных симптомов проводили опрос больных с учетом шкалы оценок (баллы).

Оценка эффективности лечения осуществлялась по первичному и вторичным критериям. Первичным критерием служило время достижения полного выздоровления (полная реэпителизация), вторичными были время, необходимое для образования корочек, и время продолжительности местных симптомов (боль, зуд).

В 1-й группе больных исчезновение везикул и образование корочек на фоне лечения галавитом отмечалось уже на 3-й день от начала лечения, в то время как во 2-й группе острая фаза местного воспаления купировалась лишь к 5-му дню. Полная реэпителизация в 1-й и 2-й группе наступила к началу 7-го дня лечения. При этом возбудитель ВПГ-2 в мазках методом ПЦР не выявлялся у 97 % больных 1-й группы и у 95 % больных 2-й группы. В процессе лечения препаратом свежих высыпаний не было ни у кого. Кроме того, отмечено увеличение длительности клинической ремиссии в отдаленном периоде в 1-й группе до 4 мес. (в среднем до 68 дней), во 2-й группе она осталась практически без изменений — 35 дней.

При анализе влияния терапии галавитом в 1-й группе отмечалось достоверное увеличение количества  $CD4^+$  лимфоцитов и NK-клеток до нормальных величин (табл. 109).

Таблица 109

**Изменения в иммунограмме, наблюдаемые у пациентов с ВПГ-2 до и после лечения галавитом**

Показатели иммунограммы	Норма	До лечения		После лечения	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
$CD4^+$ , %	31–49	$28,3 \pm 2,6$	$27,4 \pm 2,8$	$45,4 \pm 3,5^*$	$30,7 \pm 2,6$
NK, %	10–20	$7,2 \pm 1,4$	$8,6 \pm 1,3$	$14,4 \pm 1,2^*$	$9,3 \pm 1,3$
ИФН- $\gamma$ , пкг/мл	0–50	$2,0 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,8$	$20,6 \pm 4,5^{**}$	$12,4 \pm 4,8$
ИФН- $\alpha$ , пкг/мл	5–10	$5,4 \pm 1,2$	$4,2 \pm 1,4$	$13,4 \pm 2,1^{**}$	$8,2 \pm 2,8$

\* Достоверно отличается от исходного значения  $p < 0,01$ .

\*\* Достоверно отличается от исходного значения  $p < 0,05$ .



В 1-й группе наблюдался подъем уровней ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Повышение выработки ИФН- $\alpha$  способствует подавлению репликации вируса, увеличивая экспрессию антигенов МНС I класса, вследствие чего повышается чувствительность вирус-инфицированных клеток к цитотоксическому действию Т-лимфоцитов. Кроме того, под действием ИФН- $\alpha$  активируются НК-клетки, в результате чего усиливается синтез ИФН- $\gamma$ , являющегося важнейшим фактором в дифференцировке Т-хелперов и развитии противовирусной защиты.

В целом после терапии галавитом у пациентов с рецидивирующей ГИ отмечалось некоторое восстановление содержания и функциональной активности клеток (Т-хелперов, НК-клеток), участвующих в подавлении репликации вируса, что отразилось в увеличении длительности периода ремиссии. Во 2-й группе таких изменений не наблюдалось; после проведения курса базисной терапии отмечалась тенденция в сторону повышения только уровня ИФН (Шульженко А. Е., Зуйкова И. Н., 2003).

Применение иммуномодулятора галавит способствует повышению эффективности комплексной терапии, сокращению длительности заболевания и увеличению продолжительности ремиссии, снижению курсовых доз антибиотиков, позволяет добиться лечебного эффекта в более короткие сроки. Галавит хорошо взаимодействует со всеми антимикробными препаратами, интерферонами и их индукторами, повышает функциональную активность клеток фагоцитарной системы и др.

В частности, при цервицитах за счет иммуномодулирующего и противовоспалительного эффектов галавита достигается высокий клинический эффект. Таким образом, высокая эффективность и хорошая переносимость позволяют рекомендовать галавит как иммуномодулятор в составе комплексной терапии для лечения и профилактики уреаплазменных, микоплазменных и других ИППП (Быковская О. В., 2007).

В своей практической работе авторы данного руководства широко используют с положительным эффектом препарат галавит для лечения острых и рецидивирующих ИППП.

**Деринат** — современный отечественный препарат, иммуномодулятор, цитопротектор и репарат (производство ЗАО «ФП „Техномедсервис“»), это высокоочищенная натриевая соль природной ДНК (дезоксирибонуклеат-Na) в водном растворе натрия хлорида. В состав ДНК входят аминокислоты — тимин, цитозин, аденин, гуанин. Молекулярная масса ДНК 270—500 кДа. При указанной массе хлорида натрия ДНК проникает в клетку без разрушения мембраны, пиноцитозом.

*Хранение препарата:* при температуре от 4 до 20 °С в защищенном от света месте. Препарат зарегистрирован в РФ в 1996 г. как иммуномодулятор, перерегистрирован в 2008 г.

Деринат успешно используется в клинической практике для лечения вирусных и бактериальных инфекций. Препарат оказывает адекватное воздействие при простых схемах введения, нормализует работу иммунитета, восстанавливая измененные показатели.

*Форма выпуска.* Раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл, 5 мл во флаконе. Раствор для наружного и местного применения 0,25 %, 10 мл во флаконе-капельнице.

*Способы введения:*

- парентеральный, внутримышечный: по 15 мг/мл раствор в ампулах по 5 мл. Одноразовая доза — 75 мг сухого вещества. Вводят внутримышечно глубоко, медленно в течение 1–1,5 мин. Продолжительность курса 5–10 инъекций с интервалом 24–72 ч;

- интравагинальный: для наружного и местного применения (0,25 % раствор). Тампоны во влагалище, смоченные 0,25 % раствором, используют при лечении кольпитов, эндоцервицитов, псевдоэрозий (5 процедур и более).

*Фармакологическое действие дерината* (Сидоров Н. М., 2009):

- оказывает мощное модулирующее действие на гуморальное и клеточное звенья иммунитета, фагоцитоз и местный иммунитет;
- стимулирует клеточную регенерацию и репаративные процессы;
- уменьшает выраженность воспалительных процессов;
- восстанавливает влагалищный микробиоценоз и повышает местный иммунитет у больных с бактериальным вагинозом;
- максимально устраняет локальные иммунопатологические реакции, дистрофические и дисрегенераторные процессы в шейке матки, восстанавливает бактерицидные свойства ткани, ликвидирует условия для персистенции микробных патогенов при местном применении.

В настоящее время описано воздействие дерината на иммунокомпетентные клетки через *Toll-like*-рецепторы 9-го типа. Посредством этого рецепторного взаимодействия происходит активация иммунокомпетентных клеток, в частности макрофагов и дендритных клеток, и их модулирующее влияние на ход иммунного ответа. (Пыцкий В. И., 2008, Михайленко А. А., Базанов Г. А., 2004).

Принимая во внимание весь спектр биологических эффектов данного препарата, представляется перспективным его использование в комплексе терапевтических мероприятий при урогенитальных инфекциях.

В многочисленных исследованиях доказана клинико-иммунологическая эффективность препарата деринат в составе комплексной

иммунокорригирующей и репарирующей терапии при острых и хронических бактериальных инфекциях (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, бактериальные и грибковые инфекции нижнего отдела гениталий). Комплексное лечение урогенитального хламидиоза с применением дерината в виде раствора 15 мг/мл (по 5 мл внутримышечно через 24–48 ч, курс 10 инъекций) позволяет нивелировать побочный эффект (токсичность) антибактериальной терапии в 94 % случаев, в том числе у больных, получавших повторные курсы антибиотиков по поводу рецидивирующего течения хронического хламидиоза (Сидоров Н. М., 2009; Калинина Н. М., 2009; Серов В. Н., Тютюнник В. Л., 2010).

Высокая эффективность дерината показана при лечении бактериального вагиноза, а также сопутствующих ему инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища (Сидоров Н. М., 2009; Серов В. Н., Тютюнник В. Л. 2010). Наряду с традиционной терапией, дополнительно назначали деринат, раствор 15 мг/мл по 5 мл внутримышечно через 24–48 ч курсом 5–10 инъекций в сочетании с его интравагинальными инстилляциями/введением тампонов, смоченных 0,25 % раствором для наружного и местного применения. Интравагинальное введение препарата сопровождалось быстрым купированием клинических проявлений воспалительной реакции влагалища, нормализацией pH влагалищного отделяемого. Назначение препарата снижало микробную обсемененность, нормализовало состав микроценоза влагалища, способствовало восстановлению колонизационной резистентности без дополнительного применения эубиотиков, что позволяло оптимизировать традиционную антимикробную терапию.

Комплексная терапия хронического урогенитального хламидиоза с применением раствора дерината (15 мг/мл по 5 мл через 24–48 ч курсом 10 инъекций) способствует статистически достоверной, более эффективной элиминации *Ch. trachomatis*, что позволяет рекомендовать деринат для повышения эффективности лечения хламидиоза (Калинина Н. М., 2004). Парентеральное применение дерината в составе комплексной терапии пациентов с осложненным течением ИППП и при микст-инфекциях урогенитального тракта приводит к быстрому и более выраженному клиническому эффекту, чем монотерапия антибиотиками.

В исследовании К. Ю. Макарова и соавт. (2009) были изучены патогенетические механизмы развития воспаления при воспалительных заболеваниях шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на отсутствие клинических проявлений хронического цервицита (ХЦ) в период ремиссии патологического процесса, у обследованных пациенток отмечается активация очага хронического

воспаления, проявляющаяся в повышении концентрации уровней провоспалительного цитокина ИЛ-6 и уровня лактоферрина, активации гуморального звена иммунной системы. Включение препарата деринат (раствор 15 мг/мл по 5 мл внутримышечно через 24–48 ч курсом 5–10 инъекций) в комплекс противовоспалительной терапии больных с ХЦ неспецифической этиологии способствовало нормализации измененных параметров и восстановлению баланса между про- и антиоксидантной активностью сыворотки крови: произошла активация процессов ПОЛ и увеличился компенсаторный рост антиоксидантной защиты.

Выявленные в данной работе изменения, а также проведенные ранее исследования по реабилитации пациенток с ХЦ позволили авторам оптимизировать разработанную реабилитационную программу, которая предусматривает иммунореабилитацию (введение иммуномодулятора дерината) в стадии ремиссии воспалительных заболеваний шейки матки с целью индукции специфического защитного иммунного ответа, приводящего к элиминации возбудителей, ликвидации обострений. При этом нормализовались процессы свободнорадикального, перекисного окисления липидов, повысился антиоксидантный потенциал сыворотки крови, нормализовались репаративные процессы.

Данные различных авторов свидетельствуют о том, что использование дерината в терапии хронических и рецидивирующих форм кандидоза способствует сокращению сроков нормализации клинико-иммунологических показателей, восстановлению локальных клеточных иммунных реакций и целостности поврежденных тканей, что свидетельствует о целесообразности сочетанного применения разных лекарственных форм препарата (Кульмухаметова Н. Г., 2010). Сочетанное внутримышечное (парентеральное) и топическое (вагинальное) применение дерината наряду с антимикотиками позволяет оптимально восстанавливать соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, уменьшить повреждающие эффекты системного воспаления, активировать местный иммунитет, усилить пролиферацию специфических Т- и В-лимфоцитов, увеличить продукцию секреторного IgA. Это обуславливает активацию противогрибковых саногенетических механизмов, более полноценную элиминацию *Candida spp.* и, в среднем, в 3 раза более высокую клинико-микробиологическую эффективность терапии, позволяет снизить количество рецидивов по сравнению с изолированным применением антимикотических средств. Деринат целесообразно назначать внутримышечно по 5 мл раствора 15 мг/мл с интервалом через 24 ч, общим курсом 10 инъекций.

Системное и местное применение препарата деринат в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) позволяет повысить эффективность терапии по сравнению с общепринятыми методами лечения. К. Ю. Макаров с соавт. (2009) наряду со стандартным комплексом лечебно-реабилитационных мероприятий назначали внутримышечно деринат в виде раствора (15 мг/мл по 5 мл через день, 10 инъекций) женщинам репродуктивного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки неспецифической этиологии. Применение препарата деринат при ВЗОМТ оказало выраженное корригирующее влияние на показатели иммунного и оксидантного статусов, а также позволило достоверно повысить показатели клинического выздоровления.

**Мефенамовая кислота** (N-(2,3-диметилфенил)-антраниловая кислота) наряду с анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным действием обладает интерферогенной активностью. А. Т. Кетиладзе и В. И. Бахуташвили (1991) показали эффективность применения мефенамовой кислоты как одного из средств комплексной терапии при рецидивирующей ГИ с поражением кожи. Препарат назначался внутрь по 0,5 г после еды 10–12 дней.

*Противопоказания:* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В ряде случаев при применении мефенамовой кислоты возможно появление тошноты, болей в брюшной полости, поноса. Для предупреждения этих явлений препарат принимают после еды. Таблетки рекомендуется запивать молоком. Изредка возможно развитие аллергических явлений (кожный зуд, сыпь).

**Полудан** — синтетический двухнитчатый полирибонуклеотидный комплекс (поли А : У) полиадениловой и полиурицаловой кислот. Применяется у взрослых при вирусных заболеваниях глаз: герпетических кератитах, конъюнктивитах, кератоконъюнктивитах, кератопувеитах, иридоциклитах, хориоретинитах, невритах зрительного нерва. Назначают в виде глазных капель и конъюнктивальных, парабульбарных и интраокулярных инъекций. Для лечения конъюнктивитов и поверхностных кератитов 0,2 мг порошка растворяют в 2 мл дистиллированной воды. Закапывают в конъюнктивальный мешок больного глаза 6–8 раз в сутки. По мере стихания воспалительных явлений число инстилляций сокращают до 3–4 раз в сутки. Для лечения стромальных кератитов и иридоциклитов, а также поражений внутренних оболочек глаза используют субконъюнктивальные инъекции препарата. Для конъюнктивального и парабульбарного введения 0,2 мг препарата растворяют в 1 мл воды для инъекций и вводят по 0,5 мл (0,1 мг) под конъюнктиву или па-

рабульбарно ежедневно или через день. На курс лечения назначают 5—25 инъекций. Для лечения ранних проявлений вирусных кератоиридоциклитов, протекающих без изъязвлений передней поверхности роговицы, увеакератитов и изолированных иридоциклитов применяют введение свежеприготовленного раствора полудана в дозе 0,1 мг в объеме 0,2—0,3 мл интраокулярно в переднюю камеру глаза. Манипуляцию проводят в условиях операционной после отсасывания внутриглазной жидкости. Курс лечения — от 1 до 3 инъекций с интервалом в 3—4 дня.

В комплексной терапии кожных и слизистых поражений герпетического генеза, в том числе и половых органов, используют 3 % мазь госсипола и мегасина. Мазь наносят на пораженные участки тонким слоем обычно в течение 5—7 дней. В легких случаях может проводиться монотерапия указанными препаратами.

**Индиол** (ЗАО «МираксФарма») — препарат на основе субстанции индол-3-карбинола, содержащегося в растениях семейства крестоцветных. Индиол обладает противоопухолевой, антиэстрогенной, противовирусной активностью, а также проапоптотическим действием (Киселев О. И., Виноградов Г. Р., 1999; Bell M. C. [et al.], 2000). Оказалось, что индол-3-карбинол индуцирует в клетках процессы апоптоза, т. е. программируемую клеточную гибель (Da-Zhi Chen [et al.], 2001). Мишенями для данного соединения являются клетки со стрессовым метаболизмом, а именно: опухолевые клетки или клетки, инфицированные ВПГ. Какой-либо специфичности действия индол-3-карбинола в отношении типов ВПГ не отмечено, поскольку мишенью является инфицированная клетка, а не сам вирус. Кроме того, индиол индуцирует экспрессию рецепторов ИФН- $\gamma$ , повышая чувствительность клеток к противовирусному и противоопухолевому действию эндогенного ИФН- $\gamma$  (Chatterji U. [et al.], 2004).

В комплексной терапии больных РГГ использовали валтрекс внутрь по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней, затем по 500 мг 1 раз в сутки, индиол внутрь по 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес. После 3-месячного курса терапии индиолом пациенты жалоб не предъявляли, герпетическая сыпь регрессировала, наступило клиническое выздоровление. Рецидивов ГИ в сроки наблюдения 2,5 года не было (Молочков В. А., Прокофьев А. А., 2007).

**Витамедин-М** — отечественный биостимулирующий препарат (ЗАО «Витамед», Санкт-Петербург), получаемый по специальной технологии из натурального пчелиного меда (удалены аллергенные компоненты меда). Препарат повышает неспецифическую резистентность организма: оказывает умеренное антиоксидантное и интерферон-индуцирующее действие, стимулирует фагоцитоз. Обладает

ингибирующим действием на вирусы ПГ и гриппа, нормализует функцию печени.

В исследованиях при лечении ГГ витамедин-М предварительно разводили в 10 раз физраствором (допустимо использование дистиллированной или кипяченой воды). Применяют по 2 капли в каждый носовой ход 2—8 раз в сутки. Курс лечения 5—10 дней (при необходимости до 30 дней). Разбавленный препарат хранят в морозильной камере бытового холодильника и непосредственно перед введением пациенту размораживают путем погружения сосуда с препаратом в горячую воду до полного оттаивания содержимого.

Форма выпуска: стерильный раствор по 1 мл в ампуле. Срок хранения 2 года при температуре не выше 8 °С в защищенном от света месте.

**Ронколейкин** (ООО «Биотех», Санкт-Петербург) — рекомбинантный интерлейкин-2 человека (рИЛ-2), структурный и функциональный аналог эндогенного ИЛ-2. Ронколейкин восстанавливает синтез эндогенного ИЛ-2 активированными CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клетками, компенсирует дефицит эндогенного ИЛ-2. Воздействует на клетки-мишени: NK-клетки (ограничивают распространение вируса на самых ранних стадиях инфекции), Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, являясь для них фактором активации, пролиферации и дифференцировки. Регулирует Th1/Th2 баланс, осуществляет регуляцию и взаимодействие механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, влияет на клеточное и гуморальное звенья иммунитета (Козлов В. К., 2006; Серебряная Н. Б., Егорова В. Н., 2007). Активная продукция ИЛ-2 Т-хелперами 1-го типа (Th1) и последующая активация моноцитов необходимы для ограничения репликации ВПГ в острой фазе инфекции. Показано, что в организме ИЛ-2 является незаменимым ростовым фактором для субпопуляции регуляторных супрессорных Т-лимфоцитов Treg (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>), нормальная функциональная активность которых обеспечивает защиту от развития аутоиммунных и аллергических иммунных реакций (Серебряная Н. Б., Егорова В. Н., 2007). Таким образом, ИЛ-2 проявляет свой эффект как на ранних, так и на поздних стадиях иммунного ответа и принадлежит к цитокинам, участие которых необходимо для активации Т-лимфоцитов, дендритных клеток и NK-клеток. Ронколейкин обладает противоопухолевым и противoinфекционным действием.

Ронколейкин выпускается в ампулах по 1 мг; 0,5 мг и 0,25 мг лиофилизированного рекомбинантного ИЛ-2 человека (рИЛ-2). Вводится внутримышечно, внутривенно капельно, местно. Препарат применяется для лечения хирургического сепсиса, инфекционной патологии, злокачественных новообразований, ГВИ.



Н. Б. Серебряная, В. Н. Егорова (2007) назначали ронколейкин 15 больным герпесом с явлениями лейкопении и лимфопении. Препарат вводили подкожно по 0,25 мг (250 тыс. МЕ/сут) через день, на курс 5 инъекций. Детям до 7 лет (и старше) ронколейкин вводили интраназально и сублингвально капельно: детям от 3 до 5 лет — по 0,125 мг через день, а от 5 до 7 лет (и старше) — по 0,25 мг.

Клинический эффект применения ронколейкина: быстро купировались рецидивы болезни, достоверно увеличивался межрецидивный период болезни. Терапия малыми дозами ронколейкина способствовала достоверному повышению количества лейкоцитов и лимфоцитов, NK-клеток и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов.

Эффективность ронколейкина доказана при лечении больных с ГГ, ВЭБ-инфекцией, офтальмогерпесом, ЦМВ-инфекцией (Гамзаева И. В. [и др.], 2003; Кашуба Э. А. [и др.], 2005; Князькин И. В. [и др.], 2003; Козлова С. Н. [и др.], 2004).

### ***Натуральные гормоны тимуса телят и их синтетические аналоги***

Препараты этой группы стимулируют иммунологическую активность организма: действуя на Т- и (в меньшей степени) В-лимфоциты, стимулируют реактогенную способность клеточного иммунитета, усиливают фагоцитоз, процессы регенерации. Препараты принимают при различных формах герпетической инфекции, протекающей со значительным снижением иммунитета.

**Тактивин** вводят подкожно в дозе 40 мкг/м<sup>2</sup> поверхности тела ежедневно в течение 5–7 сут.

**Тималин** назначают внутримышечно взрослым по 5–20 мг ежедневно в течение 5–10 сут.

**Тимоген** вводят внутримышечно ежедневно по 50–100 мкг в течение 3–10 дней. Препараты этой группы назначаются после получения данных иммунологического исследования при наличии значительных изменений показателей Т-клеточного иммунитета. Лечение должно проводиться под контролем иммунограммы, клинического анализа крови. Появление в клиническом анализе крови лимфоцитоза следует расценивать как сигнал к прекращению введения указанных препаратов.

**Левамизол** — 2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо-[2,1-b]-тиа-зола гидрохлорид (декарис, левазол, левотетрамизол и т. д.) действует как иммуностимулирующий препарат, восстанавливает эффекторные функции периферических Т-клеток и фагоцитов (макрофагов, гранулоцитов). Принимают при различных формах ГИ

перорально по 150 мг (2,5 мг/кг массы тела) ежедневно 3 дня подряд в неделю в течение 1 мес. Курс повторяют через 3—6 мес.

Левамизол оказывает и побочные действия, из которых описаны аллергические кожные реакции и возникновение лейкопении, вплоть до агранулоцитоза.

*Препарат противопоказан* в случае, если через 10 ч после первого приема в дозе 150 мг количество лейкоцитов уменьшится ниже  $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$  или при уменьшении количества нейтрофильных гранулоцитов до 1 млрд/л.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует: использование лишь синтетических и биологических препаратов и способов реконструктивной или заместительной иммунотерапии не обеспечивает полного выздоровления больных с рецидивирующей ГИ. В ряде случаев, в основном на ранних этапах развития заболевания, подобная односторонняя терапия приводит к временному восстановлению функции иммунной системы и торможению формирования патологического процесса. Однако персистенция ВПГ в организме, периодическая реактивация вирусов, наступающая в результате воздействия различных факторов и сопровождающаяся размножением вирусов в чувствительных клетках, в том числе и в клетках иммунной системы, вновь приводят к истощению иммунных сил организма и формированию сначала иммуносупрессии, а затем и иммунодефицита. Следовательно, эффективное лечение ГИ должно обеспечиваться сочетанным использованием средств и методов этиотропной и иммунокорригирующей терапии с учетом фазы болезни.

### ***Сочетанное использование противовирусных химиопрепаратов и средств с иммуномодулирующей активностью***

Экспериментальное обоснование сочетанного использования ХП с интерфероном и его индукторами при ГИ получено как в культуре клеток и на животных, так и при заболевании человека. Показано, что сочетанное использование  $\alpha$ - или  $\beta$ -ИФН с АЦ дает потенцирующий эффект в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и ВВЗ. Синергидный характер противогерпетического эффекта выявлен при комбинации видарабина с ИФН. Повышение эффективности проводимого лечения отмечено при сочетанном применении АЦ с индуктором ИФН ларифаном либо циклофероном у больных с часто рецидивирующим и непрерывно рецидивирующим герпесом половых органов.

А. Т. Кетиладзе и В. И. Бахуташвили (1991) отмечен хороший терапевтический эффект при сочетанном применении бонафтона и мифенамовой кислоты.

А. А. Каспаров и соавт. (1990) отмечают, что совместное применение полудана и зовиракса у больных с герпетическими поражениями заднего отдела глаза позволило достигнуть более значимых клинических результатов по сравнению с раздельным использованием названных препаратов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что применение комбинации химиопрепарата противогерпетического действия с препаратами ИФН или его индукторами не только обосновано патогенетически, но и способствует потенцированию противовирусного эффекта. Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные, а также клинический опыт показывают, что сочетанное применение ХП и их комбинаций с ИФН, его индукторами или иммуномодуляторами позволяет оптимизировать эффект торможения вирусной репродукции с одновременным включением основных естественных факторов специфической и неспецифической защиты. Однако даже такая терапия, обеспечивая клиническое выздоровление больных, не освобождает организм от ВПГ. Поэтому лечение должно быть продолжено и в период ремиссии рецидивирующей ГИ.

### ***Препараты, применяемые в период ремиссии рецидивирующей герпесвирусной инфекции***

Как известно, для рецидивирующей ГИ характерны снижение интенсивности реакций клеточного иммунитета, уровня лейкоцитов и их способности к интерферонообразованию, а также нарушение баланса субпопуляций лимфоцитов. Эти явления более выражены в разгар заболевания, но при тяжелом, часто рецидивирующем течении отмечаются и в период ремиссии заболевания.

В этот период необходимо проведение неспецифической иммунотерапии. Наиболее широко применяются *растительные адаптогены* — экстракт элеутерококка, настойка аралии, настойка лимонника по 10–20 капель 1–2 раза в сутки ежедневно, 4–6-дневными циклами с 2-недельным перерывом. Их комбинируют с приемом дибазола по 0,01 г 2 раза в сутки 4-дневными циклами с 3-дневными перерывами.

Возможно применение и **натрия нуклеината**, обладающего иммуномодулирующими, детоксицирующими и ростостимулирующими свойствами. Препарат стимулирует миграцию стволовых клеток, кооперацию Т- и В-лимфоцитов, функциональную активность их различных субпопуляций, усиливает антителогенез. Препарат назначают по 0,8 г/сут внутрь, 3–4 цикла по 3 дня каждый. Побочных явлений при применении препарата даже в высоких дозах не отмечено.

Необходимо сочетание указанных препаратов с *поливитаминами*, обязательно содержащими витамины С, Е и А. Витамин С обладает антиоксидантной активностью, в высокой концентрации содержится в лейкоцитах и стимулирует фагоцитоз и миграцию, а также дифференцировку клеток лимфоидных органов. Витамин Е — природный антиоксидант, усиливает активность Т-хелперов, стимулирует синтез антител и другие реакции иммунитета. Витамин А обладает адьювантными свойствами. Благоприятно влияет на лечение инфекции, стимулирует активность комплемента, пропердина, усиливает антителогенез. По окончании курса неспецифической иммунотерапии больному вне рецидива назначают герпетическую вакцину.

## 11.5. Про- и пребиотики

**Состав и основные свойства нормальной микрофлоры организма человека.** С современных позиций нормальную микрофлору человека рассматривают как филогенетически сложившуюся систему множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп в организме человека. Наиболее сложным является микробиоценоз толстой кишки, где сосредоточено до 60 % общего количества микроорганизмов. В его состав входят представители 17 семейств, 45 родов и свыше 500 видов, при этом количество анаэробных микроорганизмов в 1000 раз превышает число аэробных. В число наиболее значимых входят бактероиды, зубактерии, бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки, кишечная палочка. На их долю приходится до 90—99 % всех микроорганизмов, поддающихся культивированию в условиях клинической микробиологической лаборатории. Оставшуюся часть культивируемой кишечной микрофлоры составляют клостридии, стафилококки, энтеробактерии, дрожжеподобные грибы и др. Общее количество бактерий достигает  $10^{12}$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г содержимого толстой кишки (Уголев А. М., 1991; Gibson G. R., Roberfroid M. B., 1999).

В настоящее время можно считать доказанным, что нормальная микрофлора и, прежде всего, кишечный микробиоценоз оказывает существенное, а в ряде случаев и решающее влияние на все стороны жизнедеятельности организма человека. Такое влияние осуществляется главным образом через модуляцию различных биохимических реакций и физиологических функций макроорганизма (Гриневич В. Б. [и др.], 2004).

Микроорганизмы, населяющие кожу и слизистые оболочки человека, достигают наибольшего своего количества на слизистой толстого кишечника, где их концентрация огромна и составляет до

10<sup>12</sup> КОЕ/мл. Значение собственной микрофлоры для организма человека раскрыто не в полной мере, а потому часто недооценивается. Но и на сегодняшний день ясно, что бактерии играют важную и многоплановую роль в нормальной работе организма.

Важнейшим базовым элементом гомеостаза живых организмов является содержание и состав растворенных в жидкостях живых организмов микроэлементов — атомовитов. Атомовиты (*atom* — атом химического элемента; *vita* — жизнь) по терминологии, предложенной Сусликовым В. Л. (1999; 2002), и есть та форма природных химических элементов, в которой они способны осуществлять все свои функции в живых организмах. Без атомовитов невозможны такие ключевые метаболические процессы, как синтез энергии, ассимиляция основных питательных веществ. Установлено, что циркуляция в организме человека 80 из 92 обнаруживаемых в биосфере стабильных химических элементов и их участие в сложных биохимических процессах находятся под регулирующим влиянием микрофлоры пищеварительного тракта (Шендеров Б. А., 2005). Так, микрофлора ЖКТ играет важную роль в регуляции, сорбции и экскреции таких ионов и катионов, как Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, P, Cl, Mo, Ge, F, Se, Va, B и др. Длительный прием пожилыми людьми живых acidофильных лактобацилл приводит к существенному повышению в сыворотке крови уровня общего кальция, его ионизированной формы, фосфора и не отражается на содержании магния (Macfarlane G. T., Cummings J. H., 1999). Некоторые штаммы лактобацилл способны концентрировать в микробных клетках селен до концентрации 400 мкг/г сухой биомассы (Гриневич В. Б. [и др.], 2002). Авторы показали, что, в отличие от штаммов *Saccharomyces cerevisiae*, которые включали неорганический селен в микробный белок в виде селенометионина, у изученной культуры *L. bulgaricus* 80 % селена включалось в микробные белки в виде селеноцистеина.

Бактерии участвуют в пищеварении и обеспечении организма хозяина веществами, необходимыми для энергетических и пластических процессов, образуя своеобразный метаболический реактор. Они также участвуют в противомикробной защите, формируя колонизационную резистентность слизистых оболочек, и вырабатывают значительные количества разнообразных физиологически активных соединений, контролирующих в макроорганизме процессы выделения, дыхания, дифференцировки клеток, регуляции газового состава полостей и жидкостей, водно-солевого обмена, метаболизма углеводов, белков, липидов, стероидов, желчных кислот, детоксикации экзогенных субстратов и метаболитов, продукции биологически активных соединений. Нарушение состава и функции нормальной микрофлоры человека может приводить не только к дисбактерио-

зам, но и к развитию многих инфекционных и соматических заболеваний (Пименов Е. В. [и др.], 2003; Ткаченко Е. И., 2004; Шендеров Б. А., 2005; Backhed F. [et al.], 2004).

### *Нормальная микрофлора организма человека*

Среди нормальной микрофлоры, существующей в кишечнике, выделяют пристеночную и внутрипросветную. Пристеночная микрофлора (ПМ) адгезирована несколькими слоями к эпителию слизистой оболочки и покрыта снаружи тонкой, полупроницаемой пленкой, состав ПМ относительно стабилен. Когда количество и объем ПМ увеличиваются, она «открывается» и поступает в просвет кишки, формируя таким образом внутрипросветную микрофлору (ВМ), которая более динамична и подвижна, чем ПМ. Посевы кала, дуоденального, тонкокишечного содержимого отражают состояние именно ВМ (Яковенко Э. П. [и др.], 2006).

Нормальная микрофлора объединяет микроорганизмы, постоянно выделяемые из органов и систем здорового человека, и составляет совокупность микробиоценозов различных частей тела (табл. 110). Нормофлора включает более 500 видов микроорганизмов с общим числом  $10^{14}$  клеток, которые формируют качественный и количественный состав экониш. Микробиоценоз слизистых экониш отличается друг от друга как по качественному, так и по количественному составу. Большинство сапрофитных микроорганизмов — сапрофиты, комменсалы находятся в состоянии симбиоза с хозяином. Подобная совокупность микробиоценозов именуется как эубиоз, или микроэкология. Микроэкология включает в себя данные по качественному или количественному составу микроорганизмов, по их биохимическому, метаболическому и иммунологическому составу.

Таблица 110

#### **Функции нормальной микрофлоры**

Функции	Механизмы реализации
Обеспечение колонизационной резистентности	Межмикробный антагонизм: продукция кислот; продукция бактериоцинов; конкуренция за сайты адгезии. Активация иммунной системы: поддерживает синтез иммуноглобулинов (IgA), опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных органов
Детоксикационная	Гидролиз продуктов метаболизма белков, углеводов, липидов и др.
Синтетическая	Синтез витаминов (К, РР, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> , В <sub>С</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> и др.), гормонов, аминокислот, медиаторов, биологически активных веществ и др.
Пищеварительная	Усиление физиологической активности ЖКТ

## Облигатная микрофлора

*Бифидобактерии* — анаэробные, грамположительные полиморфные палочки, не образующие спор, неподвижные. В кишечнике бифидобактерии находятся как в просвете кишечника, так и в прочной связи со слизистой кишечника, превалируя в слепой, восходящей и нисходящей ободочной кишке.

*Лактобактерии* — грампозитивные, неспорообразующие палочки, аэротолерантные, локализуются в просвете и на слизистой кишечника.

*Энтеробактерии* — грамотрицательные, неспорообразующие, подвижные аэробные бактерии.

*Кишечная палочка* — *E. coli*. Ее основные свойства: синтез колицинов и незаменимых аминокислот, синтез и всасывание аскорбиновой, фолиевой, пантотеновой и никотиновой кислот, витаминов D, K, группы B, а также сбраживание углеводов, омыление жиров, гидролиз белков, растворение клетчатки.

*Бактероиды* (род *Bacteroides*) — облигатно-анаэробные грамотрицательные палочки, не образующие спор. Функции бактериоидов до конца не выяснены, однако известно, что они, находясь в ассоциативной связи со слизистой оболочкой кишечника, вступают в конфликт с фагоцитами, что позволяет впоследствии лимфоцитам воспринимать антигенное раздражение. Бактероиды принимают участие в пищеварении, расщепляют желчные кислоты, участвуют в процессах липидного обмена.

*Энтерококки* — аэробные представители нормальной микрофлоры человека. Заселяют кишечник новорожденного с первых дней жизни и в небольшом количестве ( $10^5$ – $10^6$  КОЕ/г) сопровождают человека всю его жизнь.

*Вагинальные лактобактерии* (палочки Додерлейна) содержатся в количестве  $10^6$ – $10^{10}$  КОЕ/мл отделяемого (в зависимости от возраста). Вагинальные лактобактерии обладают рядом очень важных свойств, а именно: подавляют рост условно-патогенных и патогенных микробов за счет расщепления гликогена до молочной кислоты и поддержания pH среды 3,8–4,5, образования перекиси водорода и синтеза веществ антибактериальной природы — бактериоцинов. Лактобактерии содержат липотейхоевую кислоту, обеспечивающую их высокую адгезивную способность к поверхности эпителиальных клеток. Лактобациллы покрывают стенки влагалища сплошным слоем и препятствуют адгезии к рецепторам эпителиоцитов других микробов, обеспечивая тем самым феномен колонизационной резистентности. Повышают местный иммунитет: способствуют образованию SIG A и лизоцима, активации макрофагов и накоплению фагоцитов.



Учитывая сложный характер взаимодействия, тесное переплетение функций и регуляторных механизмов, есть все основания воспринимать микрофлору хозяина не как нечто чужеродное, а считать ее частью единого организма.

*Факторы, нарушающие микробиоценоз человека:*

1. *Экзогенные:*

- неадекватное питание;
- воздействие ксенобиотиков (бытовых и промышленных);
- избыточное УФО;
- лечение антибактериальными препаратами;
- регулярное употребление слабительных;
- злоупотребление алкоголем;
- физический и эмоциональный стресс;
- резкая смена климатических поясов;
- жизнь в экстремальных условиях.

2. *Эндогенные:*

- здоровье матери во время беременности;
- иммунодефицитные состояния;
- хронические воспалительные заболевания ЖКТ;
- аномалии строения ЖКТ;
- стойкие дискинезии ЖКТ;
- бактериальные инфекции, гельминтоз;
- возраст (младенческий и старческий);
- тяжелые хронические инфекции;
- заболевания обмена веществ, в том числе сахарный диабет;
- онкологические заболевания;
- аллергии, особенно связанные с ЖКТ;
- оперативные вмешательства.

Желудочно-кишечный тракт подвергается действию мощных и постоянных инородных антигенных раздражителей со стороны пищи и микробов. Этот орган должен интегрировать комплексное взаимодействие пищи, внешних патогенов и местных иммунологических и неиммунологических процессов. Происходят защитные иммунные ответные реакции на потенциальные патогены, тогда как реакции гиперчувствительности на пищевые антигены минимизированы.

Пищевые компоненты и продукты их переработки находятся в тесном контакте с обширной иммунной системой кишечника (лимфоидной тканью, связанной с кишечником, или ЛТСК), и наличие пищи в тонкой кишке может быть необходимо для адекватной функции и развития ЛТСК. Известно, что специфические питательные вещества важны в развитии и функции иммунной системы.

Формирование дисбактериоза кишечника и дисбиозов различной этиологии характеризуется снижением облигатной микрофлоры

ры — бифидобактерий и лактобактерий, кишечной палочки — и выраженным увеличением условно-патогенных микроорганизмов, которые оказывают негативное влияние на многие процессы жизнедеятельности макроорганизма, причем не только в ЖКТ (Созинов А. С. [и др.], 2002; Циммерман Я. С., Циммерман И. Я., 2005).

Распространенность дисбиотических изменений среди лиц различного возраста чрезвычайно высока. Считают, что дисбиоз в той или иной степени определяется у 90 % населения России (Воробьев А. А. [и др.], 1997; Глушанова Н. А. [и др.], 1999; Черешнев В. А. [и др.], 2001). Дисбиоз кишечника ухудшает клиническое течение основного заболевания, нарастает выраженность клинических симптомов, заболевание протекает дольше, тяжелее, ухудшаются показатели лечения и качество жизни пациентов (Гриневич В. Б. [и др.], 2003; Циммерман Я. С., Циммерман И. Я., 2005).

Среди различных причин дисбактериоза на первом месте отмечают антибактериальную терапию. Широкое применение антибиотиков привело к тому, что в последнее десятилетие XX в. произошла радикальная смена микроокружения в человеческом сообществе. Эволюционно созданный в процессе естественного отбора устойчивый бактериальный микробиоценоз исчез, нарушено эндоэкологическое равновесие, созданное в ходе эволюции в пользу вирусного и грибкового микроокружения, на которое антибактериальные средства действия не оказывают (Черешнев В. А. [и др.], 2001).

*Дисбактериоз* — состояние нарушенного функционирования составных частей экосистемы «внешняя среда — макроорганизм — бактериальная микрофлора толстой кишки» (изменение качественного и количественного состава микрофлоры), в результате чего может развиваться болезнь или даже наступить смерть макроорганизма. При дисбиозе кишечника увеличивается общее количество микрофлоры, появляются факультативные штаммы, не входящие в состав нормальной микрофлоры. В последующем развиваются метаболические и иммунологические нарушения с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

*Дисбиоз* — более широкое понятие, которое характеризует нарушение равновесия между макроорганизмом и всеми группами микроорганизмов. Дисбиоз не болезнь, он всегда вторичен и существует как микробиологический феномен (Воеводин Д. А. [и др.], 2006).

Классификация дисбиоза предусматривает количественное определение основных групп микроорганизмов аутохтонной и условно-патогенной микрофлоры и представлена тремя степенями. Следует иметь в виду, что микробиологическая характеристика микрофлоры не всегда совпадает с клиническими проявлениями дисбактериоза (табл. 111).

**Классификация (микробиологическая) дисбактериоза  
(дети старше 1 года и взрослые до 60 лет)**

Микробиологическая степень дисбактериоза	Изменения в нормофлоре
1-я	Снижение содержания бифидобактерий до $10^8$ – $10^7$ , лактобактерий до $10^6$ – $10^5$ , типичных эшерихий до $10^6$ – $10^5$ , возможно повышение содержания типичных эшерихий до $10^9$ – $10^{10}$ КОЕ/г
2-я	Снижение содержания бифидобактерий до $10^7$ и ниже, лактобактерий до $10^5$ и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации $10^5$ – $10^7$ или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации $10^4$ – $10^5$ КОЕ/г
3-я	Снижение содержания бифидобактерий до $10^7$ и ниже, лактобактерий до $10^5$ и ниже, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации $10^6$ – $10^7$ КОЕ/г и выше

*Факторы, способствующие развитию дисбиоза:*

- применение ХП и антибиотиков (в том числе нерациональное);
- аллергия организма;
- хронические заболевания и ферментативная недостаточность ЖКТ (в том числе цирроз печени, хронический гастроэнтероколит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, хронический панкреатит, хронический холецистит);
- снижение иммунологической реактивности организма (в том числе медикаментозная иммуносупрессия, применение стероидных гормонов, аутоиммунные заболевания, лучевая терапия, злокачественные новообразования, ожоговая болезнь, хронические стрессы);
- хирургические вмешательства в брюшной полости;
- неправильный режим питания, диета, голодание, авитаминоз.

*Клинические проявления дисбактериоза кишечника у взрослых:*

1. Общие симптомы: утомляемость, слабость, головные боли, нарушение сна.
2. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта:
  - снижение или отсутствие аппетита;
  - тошнота, рвота, металлический привкус во рту;
  - боль в животе (тупая или схваткообразная) самостоятельная и при пальпации;
  - отрыжка, аэрофагия;
  - метеоризм, урчание, вздутие живота;
  - чувство неполного опорожнения кишечника;

- императивные позывы на дефекацию;
- запор, понос, чередование запора и поноса;
- особенности каловых масс: в виде пробкообразного стула (кашицеобразный или жидкий кал с твердой первой порцией его, иногда с примесью слизи), овечий кал (при запоре) с примесью слизи, гнилостный или кислый запах каловых масс.

3. Гиповитаминоз: заеды, сухость кожи и слизистых.

4. Аллергический синдром: зуд кожи и слизистых, аллергические высыпания на коже.

Ведущими в формировании клинических проявлений дисбиоза являются несколько факторов (Яковенко Э. П. [и др.], 2006):

- моторные нарушения, которые проявляются: 1) гипермоторной дискинезией с поносами; 2) гипомоторной дискинезией с безболевыми запорами или эпизодами интестинальной псевдообструкции; 3) спастической дискинезией толстой кишки с наличием запоров, с бобовидным калом и болями в животе;

- воспалительные изменения в кишечнике, связанные с прямым цитотоксическим действием бактериальных экзо- и эндотоксинов, а также со стимуляцией слизистой оболочки антигенами бактерий с формированием иммунного воспаления;

- снижение содержания и активности ферментов, проявляющееся признаками дисахаридной недостаточности, гнилостной и бродильной диспепсией;

- прорыв кишечного барьера приводит к развитию мезаденита, микробной контаминации билиарной системы, мочевыводящих путей, развитию сепсиса.

*Перекрестные иммунологические реакции* вызывают полиартриты, пищевую псевдоаллергию, заболевания кожи аллергического генеза. Гиповитаминозы обусловлены снижением синтеза витаминов в кишечнике и нарушениями всасывания.

**Дисбактериоз (дисбиоз) влагалища** — нарушение нормальной микрофлоры влагалища. Это состояние называют также вагинальным дисбиозом или бактериальным вагинозом. Его проявлениями являются, например, такие заболевания, как кандидоз (молочница) и гарднереллез. Суть всех проявлений дисбактериоза влагалища заключается в нарушении нормального соотношения микроорганизмов в нем.

По данным НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, вагинальным дисбиозом страдают 80 % женщин репродуктивного возраста, из них у каждой четвертой заболевание протекает бессимптомно. Длительно существующий вагинальный дисбиоз может осложнять течение беременности, приводя к развитию самопроизвольного выкидыша, к преждевременному излитию околоплод-

ных вод, инфицированию плода, а в послеродовой период стать причиной воспалительных осложнений у матери и ребенка. Часто его следствием является женское бесплодие. Поэтому вагинальный дисбиоз необходимо своевременно диагностировать и лечить.

Нормальная микрофлора влагалища женщины состоит примерно на 90 % из лактобактерий, чуть менее 10 % составляют бифидобактерии и менее 1 % — так называемые условно-патогенные микроорганизмы. К ним относятся дрожжеподобные грибы рода кандиды, гарднерелла, мобилункус, лептотрикс и некоторые другие бактерии. Благодаря подавляющему большинству молочнокислых бактерий, обильно выделяющих молочную и уксусную кислоту, нормальная кислотность (рН) влагалища взрослой женщины составляет примерно 4,0. В норме представители влагалищной микрофлоры (как и кишечной) находятся в постоянном равновесии между собой и с окружающей средой. Они препятствуют появлению и размножению «чужих» микроорганизмов и не допускают увеличения числа самих условно-патогенных возбудителей, живущих во влагалище. Этому способствуют, в частности, бактерицидные свойства лактобактерий:

- поддержание кислотности влагалища на уровне рН 4,0, неблагоприятной для развития патогенных бактерий и дрожжеподобных грибов;
- стимуляция синтеза лизоцима, а также цитокинов, обладающих, в свою очередь, широким спектром биологического действия;
- синтез гликопротеинов клеточной стенки бактерии, которые являются сильнейшими иммуномодуляторами и т. д.

Помимо общеизвестного механизма бактерицидного действия лактобацилл, который заключается в расщеплении ими гликогена влагалищных эпителиальных клеток с высвобождением молочной кислоты и перекиси водорода, препятствующих размножению анаэробных и других микроорганизмов во влагалище, они обладают выраженной лизоцимной активностью, определяющей их антагонистическое действие по отношению к условно-патогенной микрофлоре (Бухарин О. В., Усвятцов Б. Я., 1996; Реброва Р. Н., 1989).

Стабильность нормальной микрофлоры поддерживается иммунной системой вагинальной стенки. Но ряд факторов приводит к значительным нарушениям микрофлоры, и тогда иммунитет женщины не справляется. К таким факторам относятся:

- нарушение гормонального фона;
- снижение общего и местного иммунитета;
- стрессовое воздействие на организм;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза и желудочно-кишечного тракта;

- антибиотикотерапия;
- дисбактериоз кишечника;
- ИППП;
- длительное использование спермицидсодержащих средств контрацепции;
- неправильное использование тампонов во время менструации.

При этом резко снижается число лакто- и бифидобактерий, увеличивается количество клеток других микроорганизмов: условно-патогенных, патогенных (трихомонад, хламидий), довольно часто сапрофитных (кишечной палочки, протеи, стрептококков, стафилококков и т. д.), которые легко проникают во влагалище при выраженном дисбактериозе кишечника.

Развивается дисбактериоз влагалища, вызывая рези, жжение, зуд, боли в области половых органов, обильные выделения с неприятным и резким запахом. При отсутствии лечения активное размножение болезнетворных бактерий ведет к воспалению стенки влагалища и шейки матки — тех органов, в контакте с которыми они находятся. Кроме того, бактерии из влагалища постоянно инфицируют матку и ее придатки, провоцируя эндометрит и аднексит. Происходит постоянное инфицирование мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, что может привести к уретриту и циститу.

**Дисбактериоз влагалища при беременности.** К сожалению, беременность может явиться одним из факторов, провоцирующих обострение дисбактериоза влагалища. Это связано с тем, что во время беременности организм женщины подвергается серьезной гормональной перестройке, что сказывается на состоянии иммунитета и вагинальной микрофлоры. Полноценное лечение дисбактериоза влагалища во время беременности не представляется возможным, так как оно не может включать прием антибиотиков (крайне нежелательных в этом состоянии) и не может быть связано с иммунотерапией, совершенно недопустимой во время беременности. Поэтому задачей врача в этой ситуации становится лишь устранение симптомов дисбактериоза и подготовка женщины к родам.

Тем не менее, курс процедур, связанный с местным применением пробиотиков на основе живых лактобацилл, способен нормализовать ситуацию и значительно облегчить жизнь беременной женщины. Однако необходимо помнить, что молочнокислые пробиотики не являются лекарственными средствами и не обладают такой эффективностью, как химические противобактериальные и противогрибковые препараты. Поэтому их применение требует длительного времени (не менее 2 нед.) и периодичности (каждые 2—3 мес.). При такой интенсивности они совершенно безвредны для плода.

В силу названных причин дисбактериоз влагалища требует полноценного и своевременного лечения. Оно включает четыре основных этапа:

- устранение или подавление патогенных бактерий, находящихся во влагалище;
- восстановление нормальной микрофлоры влагалища;
- восстановление иммунитета стенки влагалища (местная иммуноткоррекция);
- лечение (и профилактика) дисбактериоза кишечника.

В большинстве случаев основное внимание уделяется выполнению именно 1-го этапа, когда в зависимости от ситуации применяются антибиотики, противогрибковые препараты и (или) антисептики местного действия.

Не всегда после антибактериальной и (или) антигрибковой терапии переходят ко 2-му этапу. А это, собственно, самая главная часть лечения, так как вся предшествующая терапия проводится именно для того, чтобы создать условия для приживания и размножения нормальной микрофлоры. И здесь важное значение имеют пробиотики (или эубиотики) *лактобактерий* — препараты, содержащие живые клетки лактобацилл и бифидобактерий. При этом препараты лактобацилл являются более эффективными, так как данные бактерии, во-первых, размножаются быстрее, чем бифидобактерии, и активнее колонизируют среду влагалища, освобожденную от патогенных бактерий на 1-м этапе лечения. Во-вторых, именно лактобациллы продуцируют молочную и уксусную кислоты, приводя кислотность влагалища к естественному уровню pH 4,0. В-третьих, активно размножаясь, именно лактобациллы синтезируют и выделяют в среду метаболиты иммуномодулирующего действия, которые, воздействуя на иммунную систему стенки влагалища, повышают его резистентность. Кстати, это свойство лактобацилл способствует успешному проведению местной иммуноткоррекции — 3-го этапа лечения дисбактериоза. Наконец, в-четвертых, быстрое размножение лактобацилл создает, в свою очередь, благоприятные условия для восстановления численности бифидобактерий и развития других представителей нормальной микрофлоры влагалища.

**Биологические свойства пробиотиков.** Известно участие иммуномикроразбиологической системы человека в поддержании его здоровья и снижении риска развития заболеваний. Нарушения в иммунном и микроразбиологическом статусе человека имеют важное, а порой и определяющее значение при традиционных инфекционных заболеваниях и в этиопатогенезе многих новых, так называемых «болезней цивилизации» (Алешкин В. А. [и др.], 2004). Можно сказать, что любая патология внутренних органов сопровождается из-



менениями кишечного микробиоценоза (Гриневич В. Б. [и др.], 2002; Шендеров Б. А. [и др.], 1997).

В свою очередь, сопутствующие дисбиотические изменения кишечника, достигающие определенного уровня, ухудшают клиническое течение основного заболевания. Важно, что если в ходе лечения не удалось добиться оптимизации состояния кишечного микробиоценоза, чаще наступают рецидивы и варианты осложненного течения основного заболевания (Гриневич В. Б. [и др.], 2002; 2004). Важной причиной развития воспаления в патогенезе различных инфекционных и соматических заболеваний является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника. Предполагается, что развитие эндотоксемии при неалкогольном стеатогепатите характеризуется, с одной стороны, повышенной выработкой таких провоспалительных цитокинов, как фактор развития некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6 и ИЛ-8, а с другой — повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам.

Микробиоценоз кишечника, являясь открытым, соприкасающимся с внешней средой, может испытывать постоянные воздействия, которые приводят к изменению состава микробиоты. Различные факторы — характер питания, воздействие ксенобиотиков, лекарств, состав воды, усталость, изменение климата, физические и психические перегрузки могут приводить к непродолжительным изменениям состава кишечной микрофлоры (дисбиотическая реакция) или изменению качественного и количественного ее состава, т. е. дисбиозу. Поддержание микробиологического постоянства внутренней среды кишечника осуществляется благодаря содружественной работе иммунной и пищеварительной систем, поэтому нарушения их деятельности приводят к стойким нарушениям биоценоза (Михайлов И. Б. [и др.], 2004).

Существуют различные способы поддержания и восстановления кишечной эндоэкологии, что достаточно полно изложено в соответствующей литературе. Хороший эффект получен при лечении дисбиоза кишечника пробиотиками, пребиотиками, симбиотиками и синбиотиками (Бондаренко В. М. [и др.], 1994; Гриневич В. Б. [и др.], 2003; Суздальцев А. А. [и др.], 1998).

*Пробиотики* — это живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма хозяина через оптимизацию его микрoэкологического статуса (Дорогин А. Ф., Шендеров Б. А., 2002). Под оптимизацией экологического статуса следует понимать и борьбу с патогенными бактериями, простейшими, грибами и, как показано в последние годы, вирусами.

Наиболее распространенным являлось применение лиофилизированных живых или убитых штаммов бактерий — представителей нормальной микрофлоры (бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки).

**Выделяют пять групп пробиотических препаратов в зависимости от количества содержащихся в них штаммов микроорганизмов:**

1-я группа — монокомпонентные препараты (бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, нормофлор, ромакол, наринэ и др.). Они состоят из одного микроорганизма, являющегося типичным обитателем кишечника.

2-я группа — препараты конкурентного действия, вытесняющие условно-патогенные и патогенные микробы и в дальнейшем не колонизирующие кишечник. К ним относят нетипичных обитателей кишечника: бактерий рода *Bacillus subtilis* (бактисубтил, биоспорин и др.) и дрожжи — *Saccharomyces boulardii* (энтерол).

3-я группа — поликомпонентные препараты, или симбиотики. Они состоят из нескольких штаммов бактерий одного и того же рода и вида (ацилакт, витафлор, лактофлор и др.) или из нескольких бактерий различных групп и семейств (бифацид, бифидин, линекс, бифитон, бификол и др.).

4-я группа — комбинированные препараты, или синбиотики, которые содержат бактерии и специальные ингредиенты, способствующие их росту и/или размножению, и/или метаболической активности (бифилиз, аципол, кипацид, биовестин-лакто, нутролин В и др.).

5-я группа — поликомпонентные комбинированные препараты (бифиформ, ламиналакт). В состав бифиформа входят 2 вида бактерий (бифидобактерии, энтерококки) и специальные ингредиенты, способствующие их росту, размножению, метаболической активности. Препараты данной группы являются одновременно и симбиотиками, и синбиотиками (Михайлов И. Б., Корниенко Е. А., 2004).

Большинство современных пробиотических препаратов и продуктов включают в себя так называемые «молочнокислые бактерии» — *lactic acid bacteria* (LAB). LAB — репрезентативная группа бактерий (*Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc spp.*), которые связывают способность продуцировать молочную кислоту как единственный продукт (гомоферментативный метаболизм) или молочную кислоту вместе с другими продуктами (гетероферментативный метаболизм). LAB разрушают глюкозу с образованием молочной, уксусной кислот, этанола и углекислого газа, некоторые из них продуцируют перекись водорода.

Кроме действия на бактерии, грибы и простейшие, пробиотические препараты оказывают и *противовирусный эффект*. Показано,

что лактобактерии предотвращают или облегчают течение инфекций, вызванных ротавирусами (Kaila M. [et al.], 1995; Majamaa H. [et al.], 1995), цитомегаловирусами (Ohashi T. [et al.], 1989), вирусом гриппа (Yasui H. [et al.], 1999) и вирусами иммунодефицита человека (Seumour J. [et al.], 1998; Cinatl J. [et al.], 1993). Эти эффекты были установлены на основании клинических наблюдений и объяснены стимуляцией иммунной системы. На экспериментальной модели была показана способность молочнокислых бактерий индуцировать синтез специфических IgA (Kaila M. [et al.], 1995), стимулировать репарацию повреждений энтероцитов (Banaas M. [et al.], 2002) и увеличивать активность NK-клеток (Ohashi T. [et al.], 1989). Был продемонстрирован также прямой противовирусный эффект LAB, связанный с продукцией  $H_2O_2$  (Klebanoff S. J., 1974) или продукцией молочной кислоты (Rosenthal K. S. [et al.], 1989). Добавляя различные факторы при культивировании вирусов в культуре клеток, была показана способность пептидов растительного и микробного происхождения оказывать вирусостатическое и вирулицидное действие (табл. 112).

Таблица 112

**Биологически активные пептиды с антивирусной активностью  
in vitro** (Ермоленко Е. И. [и др.], 2007)

Биологически активные пептиды	Источники	Вирусы	Библиография
Циркулины А и Б (макроциклические пептиды)	<i>Chassalia parvifolia</i> (тропическое дерево)	ВИЧ	Derua R. [et al.], 1996
Деструксин Е <sub>2</sub> (циклический гексапептид)	<i>Mearrhizium anisophilae</i> (семейство грибов)	ВГВ	Yeh S. F. [et al.], 1996
Мелиацин (гликопептид)	<i>Melia azerdarach L</i> (растение)	ВПП-1 Пикорнавирус	Villamil S. M. [et al.], 1995 Wachsman M. B. [et al.], 1995
Флувируцины	<i>Actinomyces sp.</i> (семейство грибов)	Вирус гриппа типа А	Naruse T. [et al.], 1999
CRL35 (полипептид, 3,5 кДа)	<i>Enterococcus faecium</i> CRL35 (выделен из местного сыра)	ВПП-1, ВПП-2	Wachsman M. B. [et al.], 1999

Наиболее интересные данные касаются энтероцина, выделенного из пробиотического штамма *Enterococcus faecium* CRL35, способного ингибировать репродукцию ВПП-1, ингибируя синтез гликопротеида D, компонента суперкапсида вируса (Wachsman M. B. [et al.], 2003). Однако использование пробиотиков у больных с дисбиотическими нарушениями имеет свои ограничения, а в ряде случаев спо-

способствует обострению заболевания. Это обусловлено низкой способностью введенных извне лиофилизированных микроорганизмов к выживанию в кишечнике, созданию ими дополнительной антигенной нагрузки и нежелательной сенсibilизации организма, а также тем обстоятельством, что дисбактериоз кишечника редко имеет изолированный характер (Гриневич В. Б. [и др.], 2002).

Указанные обстоятельства вызвали внедрение в клиническую практику неферментируемых в кишечнике пищевых добавок, способных к селективной стимуляции роста и активности прежде всего собственных бифидо- и лактобактерий — пробиотиков.

Важное значение имеет способ введения и стратегия использования пробиотического препарата и продукта, которые должны учитывать особенности антимикробной активности и иммуномодулирующего эффекта этих терапевтических средств. Взаимоотношения молочнокислых бактерий с другими микроорганизмами зависят от условий среды обитания и могут изменяться в процессе развития микроорганизмов. Общеизвестно, что антибактериальная микробная активность LAB связана с конкуренцией за рецепторы и метаболиты, с продукцией перекиси водорода и оксида азота, органических кислот, бактериоцинов и бактериоциноподобных субстанций, с изменением pH среды в сторону увеличения кислотности.

Таким образом, целесообразность использования про- и пробиотических препаратов и продуктов в терапии бактериальных и вирусных инфекций подтверждается несколькими основными положениями:

1. Многие инфекционные заболевания часто регистрируются как смешанная вирусно-бактериальная патология. Антибактериальная, противовирусная терапия, средства для лечения протозойной и кандидозной инфекций способствуют развитию дисбиотических состояний, в связи с чем показано применение про- и пробиотиков.

2. Инфекции, как правило, сопровождаются развитием вторичной иммунологической недостаточности, на фоне которой наблюдается дисбаланс в составе микрофлоры кишечника и влагалища. Использование пробиотических препаратов оказывает иммуномодулирующий и антимикробный эффекты на системном и местном уровнях макроорганизма.

3. Как показано в экспериментах *in vitro*, пробиотические культуры и продукты, продуцируемые ими в окружающую среду, могут оказывать губительное воздействие на микробные клетки, вирусные частицы и их репродукцию.

**Количественная характеристика антагонистической активности лактобацилл** (Ермоленко Е. И., Исаков В. А., Ждан-Пушкина С. Х., Тец В. В., 2004). Исследуя микрофлору человека, апробируя медицинские препараты и биодобавки к пищевым продуктам, содер-

жащим лактобациллы, следует учитывать, что *Lactobacillus spp.* обладают различной по силе и спектру воздействия антагонистической активностью (Кудлай Д. Г., Лиходед В. Г, 1966; Kenings W. N., [et al.], 2006). Наиболее подробно изучено влияние продуктов, выделяемых лактобациллами, на рост условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. Эксперименты такого рода могут осуществляться в жидкой среде или при использовании двухслойных (Magnusson J. [et al.], 2001) или однослойных плотных питательных сред (Ермоленко Е. И., [и др.], 2000; Кудлай Д. Г., Лиходед В. Г, 1966). В различных лабораториях задействованы неодинаковые методы оценки антагонистической активности микробов. Существенно отличаются и критерии оценки полученных результатов. Чаще всего о степени антагонистической активности бактерий (не учитывая микробицидный эффект) судят по величине зоны задержки роста индикаторных микробов (Кудлай Д. Г., Лиходед В. Г, 1966; Тюрин М. В. [и др.], 1989). Значительно реже оценивается максимальное количество индикаторных бактерий, на которые *Lactobacillus spp.* оказывают ингибирующее действие (McGroarty J. A., Reid G., 1988).

Данные, полученные различными авторами при изучении микробного антагонизма, не однозначны и трудно сопоставимы. Одним из существенных недостатков большинства исследований является невозможность проведения экспериментов с широким кругом микробов, отличающихся по метаболическим потребностям, а также отсутствие четких количественных показателей антагонистической активности с учетом возможного микробиостатического и микробицидного воздействия.

В своей работе авторы исследовали антагонистическую активность лактобацилл в зависимости от их количества (Ермоленко Е. И., Исаков В. А., Ждан-Пушкина С. Х. [и др.], 2004). Используемые питательные среды: МРС1 и МРС4 (Институт вакцин и сывороток (ИВС), Санкт-Петербург, Россия), триптозный агар («Feraх», Германия), мясо-пептонный бульон (МПБ) (Научно-производственное объединение, г. Махачкала, Россия). Штаммы микроорганизмов, использованных в данной работе: *L. plantarum* 8Р-А3 (лактобактерин, НПО «Биомед», Россия), *L. reuteri* («Пробиотика» Швеция), *L. casei* DN-114001 *defensis* (йогурт «Актимель», Россия), *Candia albicans* ATCC 885-653, *Staphylococcus aureus* ATCC 25 923, *Escherichia coli* ATCC 25 922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25 853. Лактобациллы выращивали на среде МРС1 в течение 48 ч. Другие бактерии культивировали 18–24 ч на МПБ. Культуры *Lactobacillus spp.* хранили в обезжиренном молоке при –20 °С. В течение 48 ч *C. albicans* культивировали на среде Сабуро. Хранение грибов и индикаторных бактерий осуществляли в триптозном агаре под маслом.

Антагонистическую активность лактобацилл исследовали методом двухслойного агара. Принципиальное отличие в нашем подходе заключалось в жестком количественном контроле содержания лактобацилл в нижнем слое агара, используя серию разведений последних и одну и ту же засевную дозу для всех индикаторных микробов. Сравнительный анализ антагонистической активности лактобацилл проводили, предложив специальный показатель — МИК (минимальное количество лактобацилл, ингибирующее рост тест-культуры), выраженный в lg КОЕ/мл среды. Микробиостатическое или микробицидное действие лактобацилл выявляли методом отпечатков (Герхардт Ф., 1984). Используя метод отпечатков, удалось показать, что при отсутствии признаков роста микробов на поверхности двухслойного агара, содержащего лактобациллы, бактерии в большинстве случаев теряли свою жизнеспособность. Грибы лишь на время утрачивали способность к размножению при указанных значениях МИК. Фунгицидный эффект оказывали *L. plantarum* 8A-P3, засеянные в концентрациях в 10—100 раз больших, чем минимальная ингибирующая рост грибов величина. Наличие бактериоцидного или фунгицидного эффекта устанавливали, если через 48 ч инкубации проб следов роста микробов обнаружить не удавалось.

Как известно, антагонистическая активность лактобацилл в организме человека может быть обусловлена многими факторами: конкуренцией за рецепторы, действием бактериоцинов и бактериоциноподобных веществ, молочной и уксусной кислот, перекиси водорода (Кудлай Д. Г., Лиходед В. Г., 1966; Elmer G. W. [et al.], 1996). В наших исследованиях учитывался суммарный эффект продуктов, выделяющихся лактобациллами, который легче всего оценить в предварительных испытаниях *in vitro*, когда микробы не находятся в тесном контакте друг с другом. В работе был использован метод двухслойного агара, имеющий ряд преимуществ перед другими способами изучения антагонизма микробов. Во-первых, засевая лактобациллы в толщу агара и помещая сверху дополнительный слой плотной среды, создаются близкие к анаэробным условия культивирования лактобацилл, при которых, как было показано ранее (Ермоленко Е. И. [и др.], 2000), их антагонистическая активность проявляется в большей мере. Использование двухслойного агара позволяет осуществлять подсев индикаторных культур уже через 2 и 24 ч после начала инкубации *Lactobacillus spp.* При исследовании антагонизма лактобацилл на плотной однослойной среде индикаторные микробы рекомендуется подсеять через 48—96 ч (Кудлай Д. Г., Лиходед В. Г., 1966; Тюрин М. В. [и др.], 1989). Во-вторых, преимуществом является возможность культивирования индикаторных культур с различными типами метаболизма. В наших экспериментах бы-

ли созданы условия для изучения антагонистических свойств лактобацилл по отношению к грибам рода *Candida*, стафилококкам и эшерихиям, с широким диапазоном приспособляемости к различным условиям культивирования, а также к псевдомонадам, не растущим на среде МРС.

Сравнивая МИК трех штаммов *Lactobacillus spp.*, обнаружены как общие свойства, так и индивидуальные черты, характерные для отдельных штаммов. Все исследованные штаммы лактобацилл оказывали ингибирующее действие на грибы в значительно большей концентрации (в 100–1000 раз) по сравнению с индикаторными бактериями. Это подтверждают данные, документированные ранее многими авторами (Kenings W. N. [et al.], 2000; Magnusson J. [et al.], 2001). Благодаря использованию метода отпечатков, в данной работе выявлен не только фунгистатический эффект действия *Lactobacillus spp.*, описанный ранее (Kenings W. N. [et al.], 2000), но и фунгицидный. Доказано, что конечный эффект связан с количеством и временем предварительной инкубации лактобацилл до посева грибов.

Следует подчеркнуть, что все использованные в настоящей работе *Lactobacillus spp.* проявляли выраженный бактерицидный эффект в отношении псевдомонад. В то же время ряд авторов отмечают наличие устойчивых или мало чувствительных к действию лактобацилл *Pseudomonas spp.* (Reid G. [et al.], 1987). Результаты, полученные при изучении влияния *Lactobacillus spp.* на жизнеспособность стафилококков и эшерихий, представляют особый интерес, так как демонстрируют возможность наряду с общими свойствами, характерными для большинства лактобацилл, выявлять индивидуальные характеристики этих бактерий. Нельзя исключить, что данные, полученные при исследовании *L. reuteri*, могут быть обусловлены способностью лактобацилл этого вида вырабатывать реутерин и реутероциклин, избирательно ингибирующие рост только грамположительных ( $G^+$ ) микробов и не оказывающие подобного действия на грамотрицательные ( $G^-$ ) микробы, в частности *E. coli* (Ganzle M. G. [et al.], 2000). Анализ антагонистической активности к нескольким микробам показал, что максимальное действие *in vitro* оказывал штамм культуры *L. plantarum*, несколько меньший эффект проявили штаммы *L. reuteri* и *L. casei*.

Таким образом, нами показано, что использование нового показателя (МИК), определяющегося при исследовании антагонистической активности методом серийных разведений лактобацилл в двухслойном агаре, может быть приоритетным для первоначального скрининга антагонистических свойств лактобацилл и, очевидно, других микробов при изменении условий культивирования и питательных сред.



**Угнетение репродукции ВПГ-1 пробиотическими бактериями в системе *in vitro*** (Ермоленко Е. И., Фураева В. А., Исаков В. А. [и др.], 2010). Важной, на наш взгляд, явилась данная работа, в которой было доказано угнетение репродукции ВПГ-1 пробиотическими бактериями в системе *in vitro*. Пробиотические бактерии, входящие в состав лекарственных препаратов и пищевых продуктов, успешно используются для профилактики и лечения многих заболеваний инфекционной природы. Показано, что они обладают ярко выраженным антимикробным эффектом, связанным с продукцией бактериоцинов, перекиси водорода, органических кислот и других биологически активных веществ, способных ингибировать размножение, изменять свойства, вызывать гибель патогенных бактерий и грибов. В то же время клиническая эффективность препаратов, в состав которых входят молочнокислые бактерии, была доказана при терапии ротавирусных, цитомегаловирусных инфекций и гриппа (Kaila M. [et al.], 1995; Ohashi T. [et al.], 1989; Yasui H. [et al.], 1999). Механизм действия данных препаратов до сих пор не ясен. Многие авторы связывают противовирусный эффект пробиотиков с воздействием компонентов клеточной стенки вводимых бактерий на иммунную систему организма хозяина. На экспериментальной модели была показана способность молочнокислых бактерий индуцировать выработку специфических IgA, NF-κB (ядерный фактор энхансера легкой цепи каппа активированных В-лимфоцитов), цитокинов, стимулировать репарацию повреждений энтероцитов и увеличивать активность НК (Banasaz M. [et al.], 2002; Ohashi T. [et al.], 1989; Seumour J. [et al.], 1999). Известно, что добавление пептидов растительного и микробного происхождения, перекиси водорода и молочной кислоты может ингибировать репродукцию ВПГ и ВИЧ в культуре клеток (Klebanoff S. J. [et al.], 1974; Rosenthal K. S. [et al.], 1989).

В этой работе авторы впервые показали, что различные пробиотические бактерии существенно отличаются по степени выраженности противовирусной активности. Цитопатическое действие (ЦПД) ВПГ-1, культивирующихся на культуре клеток *Vero* без какого-либо воздействия или в присутствии супернатантов штаммов *Enterococcus faecium* L3, *Lactobacillus plantarum* 8A-P3 и *Escherichia coli* M17, было исследовано при помощи световой и иммунофлюоресцентной микроскопии. Влияние пробиотических штаммов оценивали, определяя процент измененных клеток и инфекционную дозу вируса. Супернатанты штаммов *Lactobacillus spp.* и *Enterococcus spp.*, в отличие от *E. coli*, обладали антивирусной активностью. Ингибирование репродукции вируса было выражено в большей степени при добавлении супернатантов до инфицирования культуры клеток ВПГ-1. Макси-

мальную антивирусную активность проявил супернатант энтерококков и полученный из него пептидный экстракт. Это может быть связано с продукцией данным штаммом бактериоцинов и бактериоциноподобных субстанций.

Выявленные различия, по-видимому, обусловлены индивидуальными наборами потенциальных противовирусных факторов, выделяемых лактобактериями в окружающую среду. Особенности проведения эксперимента и характеристики использованных бактериальных культур исключали влияние на вирус перекиси водорода и снижение pH, описанные другими авторами. В эксперименте были использованы не продуцирующие перекись бактерии. Следует отметить, что pH среды также существенно не изменялась, так как в состав DMEM (среды для культивирования клеток) входил буферный раствор со слабокислой реакцией (pH 6,5).

Наиболее вероятное объяснение проявления противовирусной активности супернатантов лактобактерий связано с продукцией ими ингибиторов белковой природы. Так, эффективное противовирусное действие пептидного экстракта *L3*, в геноме которого обнаружены гены, обеспечивающие продукцию энтероцинов А и В, позволяет предположить, что влияние на репродукцию ВПГ связано с продукцией выявленных ранее низкомолекулярных (4,8–5,6 кДа) пептидов (Ермоленко Е. И. [и др.], 2008). Эти данные коррелируют с результатами, полученными недавно М. V. Wachsmann [et al.] (2003), которые обнаружили, что *CRL35* бактериоцин *E. faecium*, добавленный спустя 8 ч после инфицирования ВПГ-1 или ВПГ-2 культуры клеток *Vero*, обуславливает снижение репродукции вируса на 90 %. Авторы связывают полученный эффект с ингибированием *CRL35* энтероцином синтеза гликопептида, являющегося структурным компонентом суперкапсида данного сложно устроенного вируса.

Нельзя исключить, что супернатанты лактобацилл и энтерококков содержат компоненты, оказывающие на ВПГ-1 как прямое (вирулицидное или, что более вероятно, вирусостатическое), так и опосредованное действие за счет изменений эукариотических клеток и превращающие продуктивный тип взаимодействия вируса с клеткой хозяина в abortивный. Выявленные способности некоторых пробиотических бактерий в процессе своего роста в жидкой питательной среде продуцировать факторы, ингибирующие репродукцию ВПГ *in vitro*, нужно учитывать при подборе пробиотических средств и биодобавок для лечения и профилактики вирусных инфекций. Предложенный нами подход позволяет не только сравнивать суммарный эффект продуктов, выделяемых бактериями в процессе их жизнедеятельности в окружающую среду, но и выявлять новые мик-

робные факторы, обладающие противовирусной активностью (Ермоленко Е. И., Фураева В. А., Исаков В. А. [и др.], 2010).

Существуют различные способы поддержания и восстановления кишечной эндоэкологии. Наиболее распространенным являлось применение лиофилизированных живых или убитых штаммов бактерий — представителей нормальной микрофлоры (бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки). Они назначаются в составе бактериальных фармакопейных препаратов (бифидобактерин, лактобактерин, колибактерин) и их более современных аналогов (линекс, биоспорин, бификол и др.), которые, согласно принятой терминологии, получили название «пробиотики» (Бондаренко В. М. [и др.], 1994; Гриневич В. Б. [и др.], 2003; Суздальцев А. А. [и др.], 1998). Однако известно, что применение пробиотиков у больных с дисбиотическими нарушениями далеко не всегда сопровождается положительным клиническим эффектом, имеет свои ограничения, а в ряде случаев способствует обострению заболевания.

Эти обстоятельства вызвали широкое внедрение в клиническую практику не ферментируемых в кишечнике пищевых добавок, способных к селективной стимуляции роста и активности прежде всего собственных бифидо- и лактобактерий — «пребиотиков». Первым промышленно выпускаемым препаратом с выраженным бифидогенным эффектом явилась лактулоза, а одним из первых отечественных эффективных парафармацевтиков с наиболее выраженным пребиотическим действием стал зубикор.

Коррекция выявленных нарушений биоценоза проводится различными способами, что достаточно полно изложено в соответствующей литературе. Хороший эффект получен при лечении дисбиоза кишечника про-, пре-, сим- и синбиотиками.

**Применение жидких и сухих пробиотиков в практической медицине** (Исаков В. А., Богданова Е. Ф., Калмыкова А. И., Аспель Ю. В., 2007). Кишечный микробиоценоз играет одну из наиболее важных ролей в поддержании гомеостаза и во многом определяет состояние организма человека в целом, в том числе его устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды. При участии нормальной микрофлоры происходит формирование морфологической структуры органов, под непосредственным ее влиянием созревает и функционирует иммунная система.

Если в ходе лечения не удалось добиться оптимизации состояния кишечного микробиоценоза, чаще наступают рецидивы и варианты осложненного течения основного заболевания (Гриневич В. Б. [и др.], 2002; Сас Е. И., 2000). К сожалению, далеко не всегда в должной мере осуществляется коррекция дисбиоза у больных с заболеваниями внутренних органов. В настоящее время считают доказанным

(Hill M., 1985), что проблема коррекции нарушенного микробиоценоза ЖКТ и его поддержания на оптимальном уровне является одной из самых важных в современной клинической и профилактической медицине.

Существуют различные способы специфического воздействия на кишечный микробиоценоз, которые направлены на восстановление и поддержание кишечной эндозкологии. Исторически более ранним подходом к проблеме коррекции нарушений кишечной микрофлоры является использование живых (жидких) микроорганизмов.

*Жидкие пробиотики* предназначены для нормализации и защиты микробиоценозов кишечника человека от неблагоприятных воздействий, таких как неадекватное питание, бактериальная инфекция, лечение антибиотиками, другими антимикробными средствами, стрессовые состояния и пр. Жидкие пробиотики, помимо живых микроорганизмов — симбионтов человека — бифидобактерий и лактобактерий, содержат в высокой концентрации продукты метаболизма бактерий: органические кислоты, бактериоцины и другие полезные и физиологичные для организма человека вещества. Кроме того, жидкие пробиотики содержат вещества, являющиеся бифидогенными факторами, которые способствуют развитию собственной нормальной микрофлоры человека. Концентрация (титр) живых микроорганизмов в препаратах достаточно высокая — до  $10^9$ – $10^{10}$  живых микробных клеток в 1 мл. Препараты производятся в асептических условиях. Очень важно, чтобы пробиотик содержал в своем составе штаммы, обладающие высокой антагонистической активностью по отношению к условно-патогенным и патогенным микроорганизмам, быстро размножался в кишечнике, т. е. имел хорошую скорость роста и быстро закислял содержимое кишечника. Важно, чтобы штаммы бифидобактерий и лактобактерий, входящие в состав данного пробиотика, были устойчивы к терапевтическим дозам распространенных антибиотиков, что позволяет использовать такой препарат уже на стадии антибиотикотерапии для профилактики дисбиотических изменений.

**Сочетанная терапия генитального герпеса ацикловиром и лактулозой** (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., Ермоленко К. Д., 2010).

Авторы провели открытое сравнительное рандомизированное исследование по изучению эффективности суппозиторий АЦ для вагинальных аппликаций (экспериментальные свечи производства ОАО «СТИ-МЕД-СОРБ») в сочетании с пребиотиком лактулозой, которая использовалась для усиления противовирусного эффекта местного применения АЦ.

Под наблюдением находились 30 женщин молодого возраста с РГГ. Всем пациенткам до и после лечения исследовали мазки

в ПЦР на ВПГ-1 и ВПГ-2, а также проводили микроскопический анализ биоценоза влагалища. Больных распределили на 3 группы по 10 человек. Группа 1 получала по 100 мг АЦ в виде вагинальных суппозиторий 3 раза в сутки, группа 2 — вагинальные суппозитории АЦ в сочетании с лактулозой, больным группы 3 назначали перорально таблетки АЦ по 200 мг 4 раза в сутки. Длительность лечения была 10 суток.

После терапии во всех группах отмечали положительный терапевтический эффект. Однако продолжительность основных клинических симптомов рецидива ГГ в 1-й группе ( $130,1 \pm 8,7$  ч) была больше, чем во 2-й группе ( $110,7 \pm 7,4$  ч) и 3-й группе ( $110,2 \pm 7,2$  ч).

Продолжительность чувства жжения у больных 2-й группы ( $62,9 \pm 4,4$  ч) и 3-й группы ( $60,6 \pm 6,2$  ч) была достоверно короче, чем у пациенток 1-й группы ( $77,5 \pm 4,9$  ч) ( $p < 0,05$ ). Только у одного (10 %) больного 1-й группы после завершения лечения при помощи метода ПЦР был обнаружен ВПГ. Отмечено существенное улучшение микрофлоры влагалища у пациенток всех трех групп, и у 6 (60 %) больных только 2-й группы нормализовалась влагалищная микрофлора ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, местное применение АЦ в комбинации с лактулозой обладает синергидным действием, приводит к усилению противовирусного эффекта. Можно полагать, этот феномен обусловлен увеличением количества и повышением активности молочнокислых бактерий, что способствует активации местного иммунного ответа, в частности, компонентами их клеточной стенки.

**Особенности терапевтического действия жидких пробиотиков и сухих бактериальных препаратов.** Современные препараты с живыми микроорганизмами по форме выпуска делятся на сухие и жидкие. Основное отличие — биологическая активность бактерий.

*Сухие биопрепараты* получены путем лиофильной сушки субстрата с живыми активными клетками. Эти препараты выпускаются в виде таблеток, капсул и порошков. Микроорганизмы в них находятся в глубоком анабиозе. Препараты этой группы могут достаточно долго храниться (до 1 года) и не очень требовательны к кратковременным изменениям температурных условий хранения.

Существенный недостаток сухих пробиотиков — после процесса лиофилизации бактерии ослаблены, им требуется 8–10 ч для их перехода от анабиоза к активному физиологическому состоянию. Кроме этого, после процесса лиофилизации клетки теряют специфические рецепторы, с помощью которых они крепятся к кишечной стенке, в связи с чем время их пребывания в кишечнике значительно сокращается. Таким образом, процесс лиофилизации существенно

снижает терапевтические свойства полезных бактерий в сухих биопрепаратах.

*Жидкие пробиотики* содержат клетки микроорганизмов в жидком субстрате, и они постоянно пребывают в активном состоянии. Поэтому бактериальные клетки в жидких препаратах способны к колонизации в ЖКТ уже через 2 ч после попадания в организм. Жидкие препараты кроме бактерий содержат дополнительный лечебный фактор — продукты их метаболизма, в частности, жирные кислоты, которые в сухих препаратах отсутствуют, так как при сушке они улетучиваются.

Считается, что только жидкие пробиотики с неизменными живыми клетками позволяют быстро создать в организме человека временный искусственный микробиоценоз, обладающий высокой антагонистической активностью. Иногда это является острой необходимостью (например, если кишечник заселен условно-патогенной или патогенной микрофлорой). Подавление потенциальных микробных патогенов происходит за счет того, что привнесенные извне клетки (например, лактобактерии) продуцируют антибактериальные вещества и составляют конкуренцию потенциальным микробным патогенам за лимитируемые питательные вещества и сайты адгезии на кишечной стенке (Воеводин Д. А. [и др.], 2006).

*Механизмы терапевтического действия жидких пробиотиков.* Препараты, используемые для коррекции микробиоценоза, содержат 4 типа лечебных факторов:

- живые клетки микроорганизмов;
- бифидогенные факторы;
- метаболиты микроорганизмов;
- вещества, входящие в состав клеток микроорганизмов.

Создание *временного искусственного микробиоценоза* является одним из важнейших механизмов действия жидких пробиотиков. Живые клетки бифидо- и лактобактерий, попадая в кишечник, живут там лишь некоторое время. При этом, находясь в кишечнике, размножаются и выделяют метаболиты, которые угнетающе действуют на условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, создавая благоприятные условия для развития собственной нормальной микрофлоры. Это очень важно в связи с тем, что каждый человек имеет свои собственные биологические варианты бактерий нормофлоры, и необходимо, чтобы именно они занимали в микробиоценозе доминирующие позиции. Процесс восстановления нормофлоры больного проходит довольно длительно, в течение 1 мес. и более. Поэтому необходимо на протяжении всего восстановительного периода принимать пробиотики для создания и сохранения временно искусственного микробиоценоза.

Высокая концентрация метаболитов бифидобактерий и лактобактерий (органические кислоты — уксусная, молочная, витамины С, К) при попадании в кишечник обеспечивает изменение в нем свойств среды, что позитивно влияет на развитие собственной нормальной микрофлоры и угнетает патогенную микрофлору. Кроме этого, метаболиты бифидо- и лактобактерий являются ценными биологически активными веществами, которые усваиваются организмом человека и благотворно влияют на общее состояние.

Вещества, входящие в состав клеток микроорганизмов жидких пробиотиков, являются естественными сорбентами, обеспечивая дезинтоксикацию организма и стимулируя иммунитет.

**Общие принципы назначения жидких пробиотиков** (Воробьев А. А. [и др.], 1997). Коррекция дисбиоза проводится совместно с лечением основного заболевания. Необходимо обеспечить коррекцию питания с учетом нарушенных функций пищеварительной системы. По показаниям могут назначаться адаптогены, фитотерапия. Пробиотические препараты, пребиотики назначают с 1-го дня терапии и сочетают с энтеросорбцией и антагонистической терапией как бактериофагами, споровыми микроорганизмами, так и антибиотиками с учетом степени дисбиоза.

Целесообразно назначать пробиотики за 30 мин до еды. Угнетенная микрофлора начинает восстанавливаться только через 1 мес. после окончания курса специфической терапии. Поэтому целесообразно обеспечить курс приема пробиотиков в данном случае в течение всего времени приема антибиотиков плюс 4 нед. после завершения курса антибактериальной терапии. Курс лечения, как правило, составляет от 1 до 3 мес. При плановом лечении пробиотики назначают за 1 нед. до начала приема антибиотиков.

### *Характеристика некоторых жидких пробиотиков*

**Биовестин** (ООО «Био-Веста», Новосибирск) содержит в живой активной форме бифидобактерии (*Bifidobacterium adolescentis* МС-42), продукты их метаболизма и бифидогенные факторы.

**Биовестин-лакто** (ООО «Био-Веста», Новосибирск) содержит в живой активной форме 2 штамма бифидобактерий — *B. adolescentis* МС-42 и *B. bifidum* 791, 1 штамм лактобактерий — *Lactobacillus plantarum* 8 Р-А3, продукты их метаболизма и бифидогенные факторы.

Среда, на которой выращиваются бактерии — ячменное сусло, обладающее высокой питательной ценностью. В ее состав входят витамины, свободные аминокислоты, растительные ферменты: амилаза и пектиназа и органические соединения кальция и железа.



Рекомендации по применению препаратов «Биовестин» и «Био-вестин-лакто» — см. табл. 114, 115.

**Лактофлор** (ООО «Микробиологические пробиотики и консерванты», Санкт-Петербург) представляет собой живую симбионтную культуру 3 штаммов молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* (штамм 317/402, штаммы 54 и 76), выращенную на ячменном сусле с добавлением молочной сыворотки и упакованную в стерильные герметично закрытые флаконы. Биологически активная добавка (БАД) лактофлор используется для приготовления кисломолочного лечебного напитка или при непосредственном применении в качестве самостоятельного продукта. Среда, на которой выращиваются бактерии — ячменное сусло, обладающее высокой питательной ценностью. В ее состав входят витамины, свободные аминокислоты, растительные ферменты амилаза и пектиназа и органические соединения кальция и железа. Лактофлор разрешен к применению Государственным департаментом санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации (СЭЗ № 77.99.19.003.Т.001800.10.04 от 15.10.2004 г.) и рекомендован Институтом гигиены питания РАМН (ЭЗ № 72/Э-3315.а-03 от 08.04.2004 г.).

Лактофлор имеет вид прозрачной светло-коричневой жидкости с небольшим осадком бактериальной биомассы, кислый на вкус, с молочнокислым запахом, обладает всеми преимуществами ацидофильных пробиотических препаратов перед бифидосодержащими. В его составе полностью отсутствуют молочный белок и лактоза, благодаря чему препарат не вызывает пищевой аллергии и является диетическим продуктом.

Количество живых бактериальных клеток в нем (титр) достигает 10 млрд клеток в 1 мл культуральной жидкости ( $10^9$  кл./мл), что значительно превышает титр любого препарата живых бифидобактерий (не более  $10^6$ – $10^8$  кл./мл). Срок годности составляет 12 мес. с момента выпуска, в течение которых титр лактобацилл не падает ниже  $10^8$  кл./мл. Кислотность препарата составляет pH 3,0–3,5 за счет молочной кислоты, синтезируемой этими бактериями при использовании сахара среды (в том числе и лактозы). *Перед употреблением флаконы необходимо тщательно взбалтывать!*

Лактофлор оказывает нормализующее действие на биологическую активность и состав микрофлоры пищеварительного тракта. Рекомендован в комплексной терапии.

*Показания:*

- дисбактериозы различной этиологии;
- патология, сопровождающаяся дисбактериозом;
- поносы, запоры, вздутия и другие дисфункции кишечника;

— острые и хронические кишечные заболевания паразитарной инфекционной этиологии;

— во время антибиотикотерапии и после нее;

— длительное получение гормональной и лучевой терапии;

— респираторные заболевания и их профилактика;

— пищевая аллергия;

— железодефицитная анемия, витаминдефицитные состояния и рахит.

*Действие.* Симбионтные лактобактерии лактофлора имеют сильную антагонистическую активность к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, ограничивая рост и размножение токсигенных штаммов: эшерихий, клебсиелл, протей, стафилококков, стрептококков, шигелл и части сальмонелл.

Лактобактерии лактофлора усиливают иммунитет, увеличивают синтез защитных белков и формируют иммунологическую сопротивляемость организма, усиливают всасывание в кишечнике солей железа, кальция, инактивируют нитраты. Они участвуют также в синтезе витаминов группы В, никотиновой кислоты (РР), фолиевой и пантотеновой кислот и их предшественников, усиливают метаболизацию жирорастворимых витаминов и влияют на синтез витамина К, тиамина, рибофлавина, витамина D.

*Дозировка и применение.* Симбиотический полиштаммовый лактофлор может быть применен в качестве готового продукта или для приготовления ацидофилина.

*Использование лактофлора в качестве готового продукта.*

При дисбактериозах различной этиологии — по 5 мл перед едой, 2—3 раза в сутки. Взрослым с повышенной кислотностью и детям препарат рекомендуется разбавить теплой кипяченой водой в 2—3 раза (температура воды не более 45 °С), можно подсластить медом или вареньем. Длительность курса лечения — от 10 дней до 4 нед.

При повышенной кислотности желудочного сока, при появлении изжоги прием препарата следует осуществлять во время или сразу после приема пищи, запивая щелочной минеральной водой.

При комплексном лечении ринитов и гайморита лактофлор закапывают в нос по 2 капли утром и вечером. При лечении детей и нанесении на воспаленную слизистую у взрослых лактофлор следует разводить теплой кипяченой водой в 2—3 раза.

***Использование лактофлора в гинекологии.***

При лечении дисбактериоза влагалища лактофлор следует применять как средство местного и общего действия.

1. *Местное применение.* Лактофлор разбавить теплой кипяченой водой в 10 раз, доведя объем жидкости до 50—100 мл, в чистой ошпаренной кипятком посуде. Нанести на слизистую влагалища, испо-

льзуя аппликатор или спринцовку. При кандидозе (молочнице) рекомендуется обрабатывать слизистую влагалища методом спринцевания, что позволяет более глубоко ввести препарат и удалить колонии обильно разросшегося гриба. Процедуру проводить 1 раз в сутки перед сном. Продолжительность курса — не менее 2 нед. Периодичность при беременности — каждые 2–3 мес. Содержимое 1 флакона объемом 12 мл можно использовать на 2 процедуры. При этом флакон не следует вскрывать; часть препарата можно извлечь шприцом, предварительно обработав спиртом поверхность резинового колпачка.

Лактофлор быстро устраняет основные симптомы дисбактериоза влагалища — уже после первой процедуры исчезают чувство дискомфорта, жжение, зуд в промежности, выделения с неприятным запахом, улучшается общее самочувствие и в 80 % случаев снижается риск возникновения рецидивов заболевания.

2. *Общее применение.* Лактофлор для лечения и профилактики дисбактериоза кишечника следует применять согласно инструкции на препарат. При этом его используют либо в виде готового препарата, либо в качестве закваски для молока и приготовления ацидофилина — лечебного диетического продукта. В качестве препарата пробиотик следует применять перорально по 6–12 мл 2 раза в сутки за 20 мин до еды.

Сочетание местного и общего лечения дисбактериоза значительно снижает риск возникновения рецидивов.

3. *При токсикозе* 1 ст. ложку (10 мл) препарата смешать со 100 мл кефира, воды или сока и выпить утром натощак. Завтракать рекомендуется через 30 мин. При ежедневном приеме утром натощак он устраняет приступы тошноты, связанные с токсикозом, и позволяет позавтракать с удовольствием.

Лактофлор можно использовать для проведения подготовки женщин к родам и плановым гинекологическим операциям с целью профилактики воспалительных осложнений в послеродовом и послеоперационном периодах. При приеме лактофлора не отмечается развития побочных явлений.

Для отбора препарата из флакона удобно использовать шприц (иглу можно не вынимать из резинового уплотнителя пробки).

Пробиотик лактофлор не является лекарством.

*Противопоказания:* индивидуальная непереносимость к компонентам препарата.

*Упаковка и условия хранения:* лактофлор упаковывается в стеклянные флаконы по 12, 120 и 450 мл соответственно. Флаконы по 10 мл укладываются в прозрачную пленку по 10 шт. Флаконы по 100 и 450 мл без вторичной упаковки. Температура хранения не выше

2—6 °С. Препарат следует оберегать от попадания прямых солнечных лучей.

4. *Использование лактофлора при лечении бактериального вагиноза.* В гинекологическом отделении одной из поликлиник Санкт-Петербурга наблюдались 18 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет: 4 пациентки с бактериальным вагинозом, 14 — с неспецифическим кольпитом. Диагноз установлен по результатам осмотра, микроскопии вагинальных мазков и кольпоскопии.

Лактофлор назначали по 10 мл на 50 мл теплой кипяченой воды в виде влагалищных ванночек или тампонов в течение 10 дней. Критерием излеченности считали нормализацию влагалищной флоры (исчезновение «ключевых» клеток, снижение лимфоцитоза), отсутствие кольпоскопических признаков воспаления. Кроме объективных, учитывались субъективные данные (табл. 113).

Таблица 113

**Эффективность лактофлора при лечении бактериального вагиноза**

Показатели	Бактериальный вагиноз		Диффузный кольпит	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кольпоскопия	—	—	Признаки («манная» крупа)	—
рН среды (аминовый тест)	Щелочная	Кислая	Щелочная, кислая	Кислая
Количество лейкоцитов	До 20 в объеме	5—8 в п/зр.	До 20 в объеме	5—8 в п/зр.
Микрофлора влагалища	Смешанная	Палочки	Кокки (смешанная, обильная)	Палочки, кокки (умеренная)
«Ключевые» клетки	Большое количество «ключевых» клеток	Отсутствуют или 1—2 в п/зр.	Большое количество «ключевых» клеток	Единичные

Таким образом, препарат лактофлор оказывал благоприятное действие на содержание лактобактерий во влагалище, способствовал размножению лактобацилл. Лактофлор проявляет антагонистическую активность, ограничивая размножение лактозонегативных бактерий, кокковых форм. Положительный эффект после курса лечения лактофлором выявлен в 78 % случаев, у 22 % больных (4 пациентки) эффект отсутствовал ввиду выявления специфической флоры влагалища (*Tr. vaginalis*, *Candida albicans*), что потребовало назначения специфической терапии.

Можно сделать вывод, что применение жидких пробиотиков в комплексном лечении инфекционных и соматических заболеваний патогенетически оправдано (табл. 114, 115).

Таблица 114

**Рекомендации по применению «Биовестин»  
и «Биовестин-лакто» в гинекологии**

Прием внутрь	Дозировка	Количество флаконов на курс, шт.
За 7 дней до приема плановой антибактериальной терапии	1,5 мл 2 раза в сутки	2
Во время антибактериальной терапии	6 мл 2 раза в сутки	Число флаконов равно числу дней терапии
Спустя 5 нед. после окончания терапии	1,5 мл 2 раза в сутки	9
Интравагинально (предпочтительно выбирать «Биовестин-лакто», при наличии в мазках грибов рода <i>Candida</i> — «Биовестин»)		
10 дней	2 мл 1 раз в сутки	2
Параллельно с интравагинальным применением прием внутрь		
5 нед.	2 мл 2 раза в сутки	12

Таблица 115

**Рекомендации беременным по применению «Биовестин»  
и «Биовестин-лакто» для профилактики дисбиоза у новорожденных**

Прием внутрь	Дозировка	Количество флаконов на курс, шт.
4 нед. в первом и последнем триместрах	1,5 мл 2 раза в сутки	7 (на триместр)
Наружно		
За 2 нед. до родов смазывать соски в целях профилактики мастита	1 мл 2 раза в сутки	2
Интравагинально (предпочтительно выбирать «Биовестин-лакто», при наличии в мазках грибов рода <i>Candida</i> — «Биовестин»)		
10 дней	2 мл 1 раз в сутки	2
Параллельно с интравагинальным применением прием внутрь		
5 нед.	2 мл 2 раза в сутки	12

Использование жидких пробиотиков:

- позволяет сохранить и улучшить состояние нормальной микрофлоры кишечника, сократить частоту кишечного дисбактериоза с 79,5 до 10,5 %, стимулировать образование секреторного IgA;
- снижает частоту дисбаланса показателей клеточного иммунитета (с 82,6 до 5,55 %) и частоту проявления 2—3-й степени иммунной недостаточности (с 52,2 до 16,7 %);

- способствует благоприятному течению основного заболевания;
- обеспечивает профилактику экстрагенитальных вирусных инфекций.

**Дозировки некоторых препаратов для лечения дисбиоза кишечника** (Гриневич В. Б. [и др.], 2003).

*Бифидумбактерин сухой* — 5 доз 2–3 раза в сутки, 4–6 нед.

*Биовестин:*

- дети от 3 мес. до 1 года — до 1 мл/сут;
- дети старше 1 года и до 12 лет — от 3 до 6 мл/сут;
- взрослые — от 6 до 12 мл/сут.

*Биовестин-лакто:*

- дети старше 1 года и до 12 лет — от 3 до 6 мл/сут;
- взрослые — от 6 до 12 мл/сут.

*Лактофлор:*

- дети от 3 мес. до 1 года — до 1 мл/сут (развести водой), 3–4 нед.;
- дети старше 1 года и до 12 лет — от 3 до 6 мл/сут (развести водой), 3–4 нед.;
- взрослые — по 6 мл 2–3 раза в сутки (развести водой), 3–4 нед.

**Внимание!** Людям, склонным к поносам, дозу биовестина и биовестин-лакто увеличивают постепенно, начиная с 1 мл 2 раза в сутки и доводя до 12 мл.

*Лактобактерин* — 3 дозы 3 раза в сутки, 2–3 нед.

*Ацилакт* — 5 доз 2 раза в сутки, 3–4 нед.

*Линекс* — 1–2 капс. 3 раза в сутки, 5–7 дней.

*Бифиформ* — 1 капс. 2–3 раза в сутки, 7–10 дней.

*Хилак-форте* — 20–40 капель 3 раза в сутки, 3–4 нед.

*Дюфалак (лактолоза)* — 1–3 чайные ложки 3 раза в сутки, 3–4 нед.

*Эубикор* — детям от 12 лет и старше — 1–2 пакетика (однократно); детям от 2 до 6 лет — 0,5 пакетика; детям от 6 до 12 лет — 1 пакетик.

**Эубикор** (ООО «Валмед») — один из первых синтезированных в России и наиболее эффективных современных средств из группы пребиотиков. Высокая клиническая эффективность эубикора подтверждена российскими патентами, прошедшими международную экспертизу. Эубикор является лауреатом экологической программы Ассоциации диетологов Санкт-Петербурга «Питание. Здоровье. Экология».

В состав эубикора входит специально селективированный штамм винных дрожжей — *Saccharomyces cerevisiae (vini)*, сорбированный на экструдированных пшеничных отрубях. Технология производства

обеспечивает инактивацию дрожжей с одновременной высокой степенью сохранности и наработки в процессе ферментации большого количества биологически активных веществ: полисахаридов, комплекса аминокислот, витаминов, ферментов, убихинонов, минеральных веществ, микроэлементов, метаболитов цикла Кребса (лимонная, янтарная кислоты, малат), коэнзима Q, цитохрома C, которые оказывают положительное влияние на кишечный микробиоценоз и организм человека в целом (Гриневич В. Б. [и др.], 2002; Михайлов И. Б. [и др.], 2004).

Важно, что экструдированные отруби, не подвергаясь ферментации и не растворяясь в кишечном соке, достигают толстой кишки, где создают обширную дополнительную поверхность, на которой фиксируются собственные бактерии кишечника. Тем самым в просвете толстой кишки многократно возрастает число мест фиксации микроорганизмов, что приводит к резкому увеличению их количества на единицу объема кишки и возрастанию метаболической активности кишечного содержимого в целом. При этом фиксации подвергаются в первую очередь бифидо- и лактобактерии. С другой стороны, растительная клетчатка является мощным сорбентом токсических веществ эндогенного и экзогенного происхождения, а также газов, вирусов и других патогенных микроорганизмов. Кроме этого, инактивированные дрожжевые клетки также выполняют роль биосорбента (Михайлов И. Б. [и др.], 2004).

Эубикор является средством с многогранной позитивной клинической эффективностью. Прием эубикора обеспечивает многократное (на 1–2 порядка) увеличение бифидобактерий и лактобактерий, полноценной кишечной палочки, с сопутствующим уменьшением содержания условно-патогенных микроорганизмов (лактозонегативных кишечных палочек, условно-патогенных энтеробактерий, стафилококков, грибов рода *Candida*) вплоть до их элиминации. Эубикор оказывает выраженное иммуностимулирующее, антиоксигенное, гипогликемическое, гиполипидемическое, антиоксидантное действие и в целом повышает иммунобиологическую резистентность организма.

*Показания к применению:*

- лечение и профилактика дисбиоза кишечника различной этиологии;
- синдром раздраженного кишечника с болями, метеоризмом, запорами;
- эрадикация *Helicobacter pylori* при язвенной болезни и хроническом гастродуодените (на фоне приема антибиотиков и после него);
- дискинезия желчевыводящих путей, в том числе с явлениями холестаза и дисхолии;



— сердечно-сосудистые заболевания, сочетающиеся с атерогенной дислипотеидемией;

— атопический дерматит, в том числе пищевая аллергия с гастроинтестинальными симптомами.

Эубикор выпускают в форме порошка коричневого цвета с приятными органолептическими свойствами (вкусом, напоминающим высушенный хлеб). В упаковке 30 пакетиков по 3 г. Препарат принимают 3 раза в сутки во время еды, запивая водой (150 мл).

Режим однократного дозирования: детям от 2 до 6 лет — 0,5 пакетика; детям от 6 до 12 лет — 1 пакетик; детям от 12 лет и взрослым — 1–2 пакетика.

Выявленные положительные свойства эубикора позволяют рекомендовать его для применения в терапевтической практике при лечении острых и хронических инфекционных заболеваний как в период обострения, так и в фазе ремиссии с целью предупреждения рецидивов.

## Литература

Гамзаева И. В., Еременко А. И., Ханфеня Р. А. [и др.]. Системная и местная терапия глубоких и рецидивирующих форм герпетических кератитов с использованием ронколейкина // *Int. J. On Immunorehabilitation*. — 2003. — Т. 5. — № 2. — С. 241.

Гетия Е. Г., Солдатова И. Г., Дегтярева М. В. [и др.]. Динамика маркеров цитомегаловирусной инфекции у пациентов отделений реанимации, недоношенных детей на первом году жизни, и влияние терапии вифероном на исход внутриутробной инфекции // *Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил. : Герпес*. — 2009. — № 2. — С. 23–28.

Гриневиз В. Б., Успенский Ю. П., Ганго В. Ю. [и др.]. Теоретическое и практическое обоснование клинического применения препарата эубикор при заболеваниях органов пищеварения : методическое пособие. — СПб., 2002. — 23 с.

Ермоленко Е. И., Исаков В. А., Ждан-Пушкина С. Х. [и др.]. Количественная характеристика антагонистической активности лактобацилл // *ЖМЭИ*. — 2004. — № 5. — С. 94–98.

Ермоленко Д. К., Ермоленко Е. И., Исаков В. А. Применение пребиотика при антибиотикотерапии больных с урогенитальным хламидиозом // *Лечащий врач*. — 2007. — № 9. — С. 86–87.

Ермоленко Д. К., Исаков В. А., Ермоленко К. Д. Сочетанная терапия генитального герпеса ацикловиром и лактулозой // *Матер. 3-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции : Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия*. — СПб., 3–4 июня 2010. — С. 39–40.

Ермоленко Е. И., Фураева В. А., Исаков В. А. [и др.]. Угнетение репродукции вируса простого герпеса 1-го типа пробиотическими бактериями в системе *in vitro* // *Вопросы вирусологии*. — 2010. — № 4. — С. 25–28.

Ершов Ф. И., Оспельникова Т. П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикробная терапия. — 2001. — Т. 3. — № 4. — С. 100–104.

Исаков В. А., Архипова Е. И., Азовцева О. В. [и др.]. Использование панавира в терапии вирусных инфекций // Матер. научно-практ. конференции : Актуальные вопросы инфекционной патологии. — В. Новгород. — 23–24 сентября 2004. — С. 187–190.

Исаков В. А., Давыдюк Д. С., Аспель Ю. В. [и др.]. Использование пробиотика лактофлор в клинической практике : рекомендации для врачей. — СПб. : Тактик-Студио, 2007. — 50 с.

Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования // Тер. архив. — 2011. — № 11. — С. 65–69.

Калинина Н. М., Давыдова Н. И. Роль иммуотропной терапии в повышении эффективности лечения герпесвирусных инфекций // Terra Medica. — 2009. — № 1. — С. 17–22.

Калмыкова А. И. Системные эффекты действия пробиотиков (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Новосибирск. — 2006. — 42 с.

Киселев О. И., Виноградов Г. Р. Герпесвирусные инфекции: лекарственные препараты и ПЦР-мониторинг терапии. — СПб. : Тактик-Студио, 1999. — 78 с.

Киселев О. И., Ершов Ф. И., Деева Э. А. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон. — М. : Димитрейд График Групп, 2007. — 348 с.

Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. — СПб. : Диалект, 2006. — 304 с.

Маркова Т. П., Лусс Л. В., Хорошилова Н. В. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии / под ред. акад. РАМН, проф. Р. М. Хаитова. — М. : Торус Пресс, 2005. — 175 с.

Лушкова И. П. Генитальный герпес и носительство антигенов главного комплекса гистосовместимости класса I : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва. — 2007. — 23 с.

Михайлов И. Б., Корниенко Е. А. Применение про- и пребиотиков при дисбиозе кишечника у детей : метод. пособие для врачей-педиатров. — СПб., 2004. — 23 с.

Мологзов В. А., Прокофьев А. А. Индинол в комплексной терапии герпетической инфекции // Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил. : Герпес. — 2007. — № 2. — С. 1–4.

Пинегин Б. В. Полиоксидоний — новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 27–29.

Применение дерината в гинекологии : пособие для практикующих врачей / под ред. Н. М. Сидорова. — М. ; Тверь : Издательство «Триада», 2009. — 72 с.

Рабинович О. Ф., Рабинович И. М., Разживина Н. В. Влияние иммуномодулирующей терапии на иммунный статус и течение заболевания у больных рецидивирующим герпетическим стоматитом // Доктор Ру. — 2004. — № 4. — С. 32–35.

Серебряная Н. Б., Егорова В. Н. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции : пособие для врачей. — СПб. : Новая Альтернативная типография, 2007. — 28 с.

Скрипкин Ю. К., Матушевская Е. В., Негматов Б. И. [и др.]. VZV-инфекция: лечение и профилактика постгерпетической невралгии // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2009. — № 1 (04). — С. 16–20.

Тищенко М. С., Серебряков М. Ю., Воронов А. В. [и др.]. Лечение больных герпетической инфекцией // Terra Medica. — 2006. — № 4. — С. 40–44.

Трунов А. Н., Ефремов А. В., Тихонова О. В. [и др.]. Принципы патогенетически обоснованной диагностики при иммуномодулирующей терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний // Аллергол. и иммунология. — 2002. — Т. 3. — № 1. — С. 117–121.

Фрейдлин И. С. Иммуотропные препараты : учебное пособие. — Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1989. — 33 с.

Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления об иммуномодуляторах // Врач. — 2003. — № 11. — С. 41–45.

Халдин А. А., Самгин М. А., Львов А. Н. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике // Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил. : Герпес. — 2008. — № 1. — С. 21–25.

Хрянин А. А., Решетников О. В. Рациональная антибактериальная и иммуномодулирующая терапия ИППП: анализ существующих тенденций // Эффективная фармакотерапия. — 2011. — № 1. — С. 34–38.

Шендеров Б. А. Микрофлора пищеварительного тракта — важнейший фактор поддержания микробиологического гомеостаза хозяина // Клиническое питание. — 2005. — № 2. — С. 2–5.

Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. [и др.]. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике. Клиническое значение и вопросы терапии // Consilium Medicum. — 2006. — С. 3–5.

Beutner K. [et al.]. Antimicrobial agents // Chemother. — 1995. — No 39. — S. 1546–1553.

Presented by Stephen Sackc on conference «New Perspectives in Genital Herpes» // Monte-Carlo. — May 23–24, 2003.

## Глава 12

### ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ — ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Инфекционный процесс, вызванный вирусами, развивается в различных тканях и органах, что обусловлено тропизмом вирусов к клеткам различного происхождения. При этом напряженность данного процесса обусловлена, с одной стороны, цитопатическим действием вируса на чувствительные клетки данной ткани и органа,

а с другой — реакцией клеток врожденного и приобретенного иммунитета, расположенных в самом органе или ткани. Кроме того, в процессе противовирусной защиты также принимают участие неиммунные клетки паренхимы и стромы. Несмотря на то что вирусы герпеса обладают пантропизмом, для каждого герпесвируса описаны наиболее перmissive клетки-мишени (см. табл. 2). В результате многочисленных работ по изучению особенностей развития иммунных реакций в острую и латентную фазы ГВИ накапливаются знания о патогенезе заболеваний, что важно для создания рациональных схем лечения, включающих противовирусную этиотропную химиотерапию, иммунотерапию и симптоматическое лечение.

Поражение вирусом различных клеток организма является комплексным. Патологические изменения, вызванные вирусной инфекцией, могут быть результатом следующих процессов (Покровский В. И., Киселев О. И., 2002):

- поражение и нарушение функций жизненно важных органов;
- виремия — «вирусная нагрузка», которая прямо коррелирует с общим токсикозом, тяжестью общего состояния, лихорадкой;
- индукция иммунного ответа, который в значительной степени определяет характер, течение и исход инфекционного процесса;
- присоединение бактериальной инфекции и развитие осложнений.

**Ранние цитокиновые реакции на вирусные инфекции.** Ранние цитокиновые реакции (РЦР) при вирусных инфекциях являются проявлением реакций врожденного иммунитета (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005). Классическим примером РЦР может служить продукция ИФН, которая запускается сразу после инфицирования клеток. Начало внутриклеточной репродукции вирусов сопровождается не только образованием ИФН, но и последующим разрушением вирусных геномных РНК и мРНК, что обусловлено активностью клеточного фермента 2'-5'-олигоденилсинтетазы, с последующей активацией эндонуклеазы (РНКазы L). Активированная протеинкиназа фосфорилирует  $\alpha$ -субъединицу фактора инициации трансляции eIF-2, что приводит к блокировке синтеза белков, включая вирусные. Вследствие этого происходит подавление репродукции широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов. РЦР развиваются последовательно с учетом этапов вирусного инфицирования клеток.

*РЦР на 1-м этапе вирусного инфицирования.* ИФН- $\alpha/\beta$  (ИФН 1-го типа) активируют ЕК и ЦТЛ. Вследствие этого на 1-м этапе вирусного инфицирования локально (во входных воротах инфекции) происходят взаимосвязанные события: подавление внутриклеточной репродукции вирусов; удаление с помощью ЕК и ЦТЛ инфицированных клеток; защита интактных клеток вновь синтезированным ИФН.

*РЦР на 2-м этапе вирусного инфицирования.* В части случаев бывает достаточно указанных местных реакций для предотвращения дальнейшего развития инфекции (Вершинина М. Ю. [и др.], 2002). Однако при массивном заражении, пониженной иммунобиологической резистентности, ИФН-дефиците, действии других неблагоприятных факторов (экология, стрессы, хронические заболевания и др.) развивается острая или хроническая инфекция, что сопровождается продукцией каскада ранних цитокинов, активацией CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов с последующим развитием Т- и В-опосредованного иммунного ответа. При этом помимо ИФН- $\alpha/\beta$  синтезируется большое количество других ранних цитокинов — ФНО и ИФН- $\gamma$  (ИФН 2-го типа), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18, а также ТФР- $\beta$ . При возможной вариабельности РЦР с учетом вида вирусов неизменно синтезируются ИФН- $\alpha/\beta$ , что рассматривается как характерный признак вирусного инфицирования (Biron С. А., 2001).

Следует отметить, что ИФН- $\alpha/\beta$  имеют ряд так называемых непротивовирусных эффектов: лейкопению, лимфаденопатию, миграцию ядродержащих клеток из красной пульпы в белую пульпу селезенки, т. е. происходит перераспределение клеток для последующих иммунорегуляторных эффектов. Возможны варианты РЦР с учетом типа вируса, вызвавшего заболевание, как ответ на конкретную вирусную инфекцию (табл. 116). Указанные цитокины на раннем этапе продуцируются моноцитами/макрофагами, ЕК, полиморфно-ядерными лейкоцитами, клетками различных органов и тканей.

Таблица 116

**Спектр ранних цитокинов, образующихся в ответ на вирусную репродукцию** (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005)

Вирус	Цитокиновый ответ
Лимфоцитарного хориоменингита	ИФН- $\alpha/\beta$
Простого герпеса 1-го типа	ИФН- $\alpha/\beta$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-12, ФНО
Гриппа	ИФН- $\alpha/\beta$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО
Респираторно-синтициальный	ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10

К цитокинам с прямым противовирусным действием относятся ИФН- $\alpha/\beta$  и ФНО, которые продуцируются ЕК-клетками, дендритными клетками и тканевыми макрофагами (Покровский В. И. [и др.], 2003). Указанные цитокины обладают собственной биологической активностью, но также могут оказывать и синергидное действие. Так, например, ФНО усиливает ИЛ-12-зависимую продукцию ИФН- $\gamma$  (Boyer N. [et al.], 2000), что имеет ключевое значение, особенно при прогрессировании вирусной инфекции.

*Эффекторные механизмы 2-го этапа РЦР* (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005): продукция ИФН- $\alpha/\beta$ ; активация ЕК и ЦТЛ-клеток; продукция ИФН- $\gamma$ ; перераспределение лимфоцитов; повышение транскрипции генов ИЛ-1, ФНО; каскадная активация продукции других цитокинов. Эти механизмы активации врожденного иммунитета в ответ на вирусную инфекцию кардинально отличаются от реакций организма на другие патогены.

Если инфекционный процесс не ограничивается и развивается дальше, то продолжается активация неспецифических компонентов иммунной системы — экспрессия генов рецепторов цитокинов, перераспределение ИКК, увеличение цитолитической активности ЦТЛ и продукции ИФН- $\gamma$ , индукция пролиферации ЕК и CD8 Т-клеток памяти, формирование CD8 Т-клеток памяти (Садыков А. С. [и др.], 1988; Вершинина М. Ю. [и др.], 2002).

Антивирусное действие индукторов ИФН (циклоферона) реализуется через механизмы запуска ими транскрипции генов цитокинов, подавляемых при вирусном инфицировании (Васильева И. А. [и др.], 2003; Вершинина М. Ю. [и др.], 2002). Способность «запрещать выключение» продукции цитокинов при вирусных инфекциях может стать методом отбора новых противовирусных препаратов. Индукцию или супрессию цитокиновых мРНК можно обнаружить в зависимости от типа изучаемых клеток и вида препарата, что обусловлено различиями механизма их противовирусного действия (табл. 117).

Таблица 117

**Антивирусная активность и регуляция транскрипции генов цитокинов ИФН и его индукторами** (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005)

Индуктор	Антивирусный спектр эффективности	Индукция мРНК цитокинов	Подавление мРНК цитокинов
ИФН- $\alpha$	Грипп и другие ОРВИ, герпес, вирусные гепатиты	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8	ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО
Кагоцел	Грипп и другие ОРВИ, герпес	ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2	ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18
Циклоферон	Грипп и другие ОРВИ, герпес, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция	ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10	ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12

Таким образом, РЦР непосредственно связаны с противовирусными эффектами цитокинов, что может реализоваться как на уровне инфицированных клеток, так и неспецифической активации клеточного иммунитета. Конечным этапом РЦР является формирование

специфического иммунного ответа (Biron С. А., 2001; 2002). В этой связи следует отметить, что ИФН и индукторы ИФН, такие как кагоцел и циклоферон, могут участвовать в контроле за активностью цитокинов (Ершов Ф. И., Новохатский А. С., 1980; Покровский В. И. [и др.], 2003; Katze M. G. [et al.], 2003).

*Динамика развития процесса противовирусной защиты.* Показано, что ИФН 1-го типа играют основную роль в местной и системной противовирусной защите. Считают, что эффективность индукторов ИФН тем выше, чем более своевременно они используются для профилактики и терапии вирусных инфекций. Выделяют несколько стадий в процессе индукции при оптимальной силе сигнала или дозе индуктора (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005):

- взаимодействие индуктора ИФН с рецептором;
- образование кластера комплексов рецептор/лиганд;
- аккумуляция сигнала;
- активация каскада протеинкиназ разных классов;
- транслокация транскрипционных факторов в клеточное ядро;
- запуск/активация транскрипции генов (в частности, ИФН 1-го типа);
- транскрипция гена(ов), процессинг, транспорт мРНК в цитоплазму, трансляция;
- накопление ИФН, секреция.

Следует напомнить, что ИФН- $\alpha/\beta$  оказывают не только прямое противовирусное действие, но и запускают реакции специфического иммунитета, контролируют развитие иммунного ответа Th1 типа и повышают жизнеспособность и пролиферативную активность Т-клеток.

Стимуляция синтеза и секреции ИЛ-12 и ИЛ-18, ИФН- $\alpha/\beta$  приводит к индукции экспрессии генов, кодирующих ИФН- $\gamma$  в НК-клетках и субпопуляциях Т-лимфоцитов, что обеспечивает активацию Т-клеточного противовирусного иммунитета (Biron С. А., 2001). В то же время важен баланс между ИФН- $\alpha/\beta$  и провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ), ибо выраженная локальная провоспалительная реакция играет важную роль в диссеминации вирусной инфекции (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005). Известно, что уменьшение числа НК-клеток приводит к обострению инфекции и переключению CD4-Th1-ответа на Th2, что резко снижает возможность организма в эрадикации триггерного агента.

Применение ИФН в терапии, как и любого другого препарата, сопровождается не только побочными эффектами, но также развитием резистентности к применяемым дозам, что приводит к их последующему повышению, например, из-за образования антиинтерфероновых аутоантител против экзогенного рекомбинантного ИФН, особенно при длительном и многократном введении ИФН в высо-



ких концентрациях. Другим немаловажным фактором при использовании рекомбинантных ИФН является высокая стоимость препаратов, что ограничивает их применение (Ершов Ф. И., 1998).

В этой связи представляется весьма перспективным применение альтернативного подхода к лечению целого ряда заболеваний, при которых ИФН оказывает протективный эффект, а именно применение **индукторов интерферона (ИИ)**. По современным представлениям, ИИ являются группой веществ природного или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного интерферона. Помимо противовирусного (этиотропного) действия, ИИ (как и сами ИФН) обладают высокой иммуномодулирующей активностью, в связи с чем их относят к **бифункциональным** препаратам. Обладая теми же иммуномодулирующими свойствами, что и ИФН, ИИ стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы врожденного и адаптивного иммунитета (Ершов Ф. И., 1996).

ИИ способны формировать продолжительную резистентность организма (недели) к вирусам после их введения. Такая резистентность не может быть объяснена только действием эндогенного ИФН, синтезированного в ответ на введение индуктора, так как этот ИФН выводится из организма гораздо раньше. Резистентность, очевидно, является следствием непосредственного влияния ИИ на клеточный и гуморальный иммунитет.

В отличие от препаратов рекомбинантного ИФН, индукторы его синтеза обладают рядом *преимуществ*:

1) при введении ИИ образуется эндогенный ИФН, не обладающий антигенностью;

2) активность индуцированного ИФН контролируется на разных стадиях проведения сигналов, что предупреждает появление побочных эффектов, типичных при кумуляции рекомбинантного ИФН;

3) они лишены побочных эффектов рекомбинантных ИФН;

4) однократное введение ИИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИФН;

5) ИИ хорошо сочетаются с другими индукторами, интерферонами разных типов, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами. При этом сочетанное введение в организм ИИ с другими препаратами часто приводит к синергидному эффекту;

6) некоторые ИИ обладают уникальной способностью «включать» синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органов, что в ряде случаев имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерферонами.

Как и любые другие группы фармакологических препаратов, ИИ имеют недостатки (Романцов М. Г. [и др.], 2004):

— в отдельных случаях их применение не сопровождается синтезом эндогенного продукта вследствие гипореактивности;

— отмечены относительно высокая токсичность амиксина, образование устойчивых комплексов с ДНК;

— невозможность преодоления гематоэнцефалического барьера ларифаном и ридостином, невозможность синтеза эндогенного продукта при пероральном применении.

**Побочные эффекты интерферонотерапии** (по: Оканoue Т., 1996; Fattovich G., 1996) [цит. по: Дейл М., 1998]:

1. Гриппоподобный синдром.
2. Сахарный диабет.
3. Заболевания щитовидной железы.
4. Синдром депрессии.
5. Аутоиммунный синдром: ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура.
6. Угнетение костномозгового кроветворения.
7. Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
8. Ишемический колит, мелена.
9. Сепсис.
10. Отслоение сетчатки.
11. Ухудшение слуха.
12. Импотенция.

Встречаемость этих синдромов — до 1,5 %, большинство из них носит обратимый характер.

Можно отметить, что, несмотря на разнообразие генетического материала вирусов, интерфероны подавляют их репродукцию на стадии, обязательной для всех вирусов, — они блокируют начало трансляции, т. е. синтез вирусспецифических белков, распознавая и дискриминируя вирусные информационные РНК от клеточных. Отсюда — универсальность антивирусного действия ИФН. У здоровых людей отмечается выраженная способность к продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , наличие чувствительности клеток крови к препаратам ИФН и ИИ, низкие титры циркулирующего ИФН и отсутствие спонтанно вырабатываемого ИФН. В то же время известно, что у больных РГ снижено содержание сывороточного ИФН, а также продукция ИФН клетками крови, что является одним из факторов, определяющих тяжесть и частоту рецидивов заболевания, а также служит дополнительным обоснованием необходимости экзогенного введения препаратов ИФН (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Ершов Ф. И., 1996). В клинической практике чаще используют следующие препараты ИФН и его индукторы: реаферон, амиксин, циклоферон, изопринозин, кагоцел, полудан, мегасин, ридостин, неовир, аллокин-альфа и др. (табл. 118).

**Классификация индукторов интерферона**  
(Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Петров А. Ю., 2008)

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
<i>А. Синтетические соединения с основной интерферониндуктивной активностью</i>	
Низкомолекулярные:	Амиксин
Флуореноны	Циклоферон
Акриданоны	Аллокин-альфа
Олигопептиды	Имиквимод (альдара)
Производное имидазо (4,5-С) квинолина	
Полимеры (дс-РНК)	Полудан, полигуацил
<i>Б. Природные соединения с основной интерферониндуктивной активностью</i>	
Полифенолы	Кагоцел, мегосин, саврац, рагосин, го- залидон
Полимеры (дс-РНК)	Ридостин, ларифан
<i>В. Иммуотропные препараты с вторичной интерферониндуктивной активностью</i>	
Т-миметики	Тимоген, тактивин, изопринозин (гропринозин), иммунофан
Иммуномодуляторы бактериального про- исхождения — зубиотики	Лактобактерин, биоспорин
Вакциноподобные препараты	Бронхомунал, рибомунил, ИРС-19, ураваксом
Липополисахариды	Пирогенал, продигиозан
Производные нуклеиновых кислот	Натрия нуклеинат
Препараты пурина и пиримидина	Метилаурацил, пентоксил
Производные бензимидазола	Дибазол
Производные индола	Арбидол
Растительные иммунокорректоры	Родиола розовая, гексал (экстракт эхи- нацеи)
<i>Г. Препараты других фармакологических групп с вторичной интерферониндуктивной активностью</i>	
Метилксантины	Теofilлин, эуфиллин, дипиридамоф (курантил), кофеин
Производные изохинолина	Папаверин, но-шпа
Производные бензофурана	Кордарон
Производные хромена	Интеркордин
Производные флавоноидов и аминокислот	Протефлазид

Существуют другие классификации препаратов, назначение которых способствует восстановлению функции иммунной системы, т. е. иммуномодуляторов, например, по происхождению (Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 2003), либо в основу классификации положено влияние препаратов на содержание и функциональные свойства тех или иных иммунокомпетентных клеток (Ширинский В. С. [и др.], 1991; 2000).

При использовании индукторов (цитокинов), способствующих изменению иммунного статуса, необходимо хорошо знать основные свойства препарата и механизм его действия, что поможет точнее определить показания к применению индуктора с максимальной терапевтической эффективностью. Такие ИИ, как циклоферон, ларифан, кагоцел, имеют сродство к рецепторам альвеолярных макрофагов и вызывают синтез ИФН в легких. Достоинствами ИИ из группы акридононов (циклоферон) и полифенолов растительного происхождения (кагоцел) являются их низкая токсичность, широкий спектр биологической активности и иммуномодулирующие свойства, хорошая растворимость в биологических жидкостях и легкое выведение из организма. Низкомолекулярные ИИ (циклоферон, амиксин, кагоцел, неовир) способны проникать через гематоэнцефалический барьер и применяются при лечении нейротинфекций.

При использовании ИИ необходимо учитывать возможность развития гипореактивной фазы, длительность которой зависит непосредственно от используемого индуктора. Наличие гипореактивности следует учитывать при разработке оптимальных схем клинического применения препаратов. Гипореактивность преодолевается при использовании ИИ с интервалом 24–48 ч.

**Циклоферон** (ООО «НТФФ «Полисан»», Санкт-Петербург) — N-(1-дезоксид- $\beta$ -D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмоний-10-метилкарбоксилат акридона. Торговое название: Циклоферон® (Cycloferon®).

Среди ИИ нового поколения отечественный препарат циклоферон (ЦФ) заслуживает особого внимания. Он прошел длительные и разнообразные клинические испытания (см. табл. 119). ЦФ принадлежит к числу низкомолекулярных ИИ, к классу акридонов, и представляет собой порошок светло-желтого цвета, хорошо растворимый в воде, слегка опалесцирующий.

**Фармакокинетика:** у ЦФ не установлено цитотоксического действия, он проявляет противовирусную активность, выступая в качестве интерферогена (ИФН- $\alpha$  раннего типа). Согласно проведенным исследованиям, после введения ЦФ высокий уровень синтеза ИФН- $\alpha$  в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, отмечается на протяжении не менее 72 ч, тогда как в сыворотке крови нормального человека содержание высоких уровней ИФН сохраняется лишь 48 ч.

**Спектр биологической активности ЦФ:** противовирусный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, анальгезирующий, антипролиферативный, противоопухолевый, радиопротективный.

ЦФ применяется в комплексной терапии различных вирусно-бактериальных и соматических заболеваний, при онкологической и хирургической патологии. *Показания к применению ЦФ:* ВИЧ-инфекция и СПИД, вирусные гепатиты, герпесвирусные ин-

фекции, урогенитальные инфекции, эндометриоз, нейровирусные инфекции, заболевания, в генезе которых есть аутоиммунный компонент. ЦФ хорошо переносится больными.

В декабре 2003 г. за разработку и внедрение в клиническую практику ЦФ фирма «Полисан» удостоена премии Правительства Российской Федерации.

### *Лекарственные формы ЦФ*

**12,5 % раствор** для внутривенного и внутримышечного введения. Прозрачная жидкость желтого цвета в ампулах по 2 мл. *Состав:* 1 мл раствора содержит: активное вещество — меглумина акридон-ацетат в пересчете на акридонуксусную кислоту — 125 мг; вспомогательное вещество — вода для инъекций.

У взрослых ЦФ применяют по 2—4 мл внутримышечно или внутривенно 1 раз в сутки по базовой схеме: через день. Продолжительность курса лечения зависит от заболевания. Так, при ВИЧ-инфекции, хронических гепатитах препарат назначают по 2—4 мл внутримышечно в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-й дни лечения.

Результаты клинического испытания 12,5 % раствора ЦФ при различных заболеваниях представлены в табл. 119.

*Таблица 119*

#### **Итоги изучения клинической эффективности циклоферона 12,5 % раствора** (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Коваленко А. Л., 1999)

Заболевание	Процент эффективности
ВИЧ-инфекция (стадия 1А—2В)*	70—80
Грипп	60—85
Вирусные гепатиты	40—90
Хламидиозы	65—67
Герпетическая инфекция	67—94
Нейроборрелиоз	72—79
Серозные менингиты	56—75
Рассеянный склероз	77—79
Ревматоидный и реактивный артриты	67—84
Псориаз	72—85
Язвенная болезнь	67—89
Эндометриоз	85—87

\* Применение препарата приводит к снижению «вирусной нагрузки» и улучшению показателей иммунного ответа (CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты).

**Таблетки**, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. *Состав.* 1 таблетка содержит: активное вещество — меглумина акридон-ацетат в пересчете на акридонуксусную кислоту — 150 мг; вспомогательные

вещества: крахмал картофельный, кальция стеарат, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, 1,2-пропиленгликоль.

**Линимент** — прозрачная жидкость желтого цвета со слабым специфическим запахом. *Состав.* 1 мл линимента содержит: активное вещество — меглумина акридоначетат в пересчете на акридонуксусную кислоту — 50 мг. Получен по следующей прописи: акридонуксусной кислоты — 50 мг, N-метилглюкамина (меглумина) — 38,5 мг; вспомогательные вещества — бензалкония хлорид, 1,2-пропиленгликоль. Тубы по 5 мл и 30 мл.

Линимент циклоферона 5 % разрешен к клиническому применению как интерферонотропное средство Фармкомитетом МЗ РФ.

Использование ЦФ не приводит к его кумуляции в организме; также он не обладает пирогенным, аллергенным, мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, канцерогенным эффектами; не обладает способностью к индукции аутоиммунных процессов. У препарата не описаны побочные действия, он хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами лечения (антибиотики, витамины, иммуностимулирующие препараты и т. д.).

*Преимущества применения ЦФ:* быстрое проникновение в кровь, низкий уровень связывания с белками сыворотки, высокая биодоступность в органах, тканях, биологических жидкостях организма; преобладающий способ элиминации из организма — через почки (99 % введенного препарата) в неизмененном виде, в течение 24 ч (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., 1997). Таким образом, циклоферон как представитель группы ИИ органично дополняет применение препаратов рекомбинантных ИФН в клинике.

**Возможные механизмы действия циклоферона.** Одним из ключевых параметров при введении в организм интерферониндуцирующих препаратов, определяющих эффективность иммунного ответа, является *профиль цитокинов* — факторов, активирующих пролиферацию и дифференцировку клеток организма, контролирующих процессы регенерации, ангиогенеза и метаболизма (Фрейдлин И., 1998; Кетлинский С., 1998). Установлено (Fowell К. М., 1991; Del Prete J. A. [et al.] 1991) существование различных цитокиновых профилей, обеспечиваемых Th-клетками. При этом Th1 тип иммунного ответа ассоциируется с продукцией ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и ФНО; тип Th2 характеризуется повышением продукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и приводит к усилению гуморального и подавлению клеточного иммунитета.

Хотя активность ИИ практически аналогична активности ИФН, индукторы имеют свои «точки приложения» в иммунной системе. Например, амиксин вызывает медленную продукцию ИФН Т-лимфоцитами, а ЦФ вызывает быструю продукцию ИФН В-лимфоцита-

ми. Ридостин стимулирует продукцию раннего ИФН- $\alpha/\beta$  типов. Отмечается два пика продукции: ранний — через 4 ч, поздний — к 48 ч. Кагоцел индуцирует поздний тип ИФН- $\alpha/\beta$ , пик продукции которого приходится на 24–48 ч, уровень его медленно снижается к 120 ч от момента введения препарата.

Механизм действия ЦФ продолжает изучаться, однако в настоящее время хорошо описаны прямой и опосредованный иммуотропный эффекты ЦФ.

*Влияние ЦФ на клетки неспецифического иммунитета:*

- повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствуя завершению фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей;

- вызывает повышение уровня НК-клеток в периферической крови.

*Влияние ЦФ на клетки специфического иммунитета:*

- повышает уровень  $CD4^+$  и снижает уровень  $CD8^+$  Т-лимфоцитов, нормализует иммуnoreгуляторный индекс уже при однократном применении;

- снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, но повышает продукцию высокоаффинных антител, что, возможно, отражает его влияние на переключение синтеза классов иммуноглобулинов в В-клетках;

- индуцирует синтез ИФН- $\alpha$  в В-клетках, макрофагах и нейтрофилах.

Указанные вторичные эффекты ЦФ могут частично быть объяснены индукцией синтеза интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-1), ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  разными клетками иммунной и других систем организма, а также подавлением синтеза ИЛ-8, ФНО $\alpha$  (показано с помощью ИФА, ПЦР-РВ). Иными словами, ЦФ вызывает образование ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что позволяет рассматривать ЦФ как биорегулятор цитокиновой сети (Романцов М. Г. [и др.], 2004).

К другим иммунокорректирующим эффектам ЦФ можно отнести экспериментально обнаруженный радиозащитный эффект и стимуляцию репаративного остеогенеза (в области перелома трубчатой кости у животных).

Считают важным изучение механизмов активации экспрессии генов ИФН 1 типа через TLR. Есть основание предполагать, что *циклоферон* и *имиквимод* (ИИ на основе имидазохинолинов) имеют идентичный механизм действия с использованием только различных адаптеров TLR-7- и TLR-8-рецепторов (Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005).



Таким образом, ЦФ как индуктор интерферонов обладает **би-функциональным эффектом** — он способен подавлять репродукцию широкого спектра вирусов (ортамиксовирусы, парамиксовирусы, аденовирусы, коронавирусы, герпесвирусы, ВИЧ и др.) и, вместе с тем, обладает выраженным иммунокорригирующим эффектом, нормализуя нарушения системы иммунитета (вторичные иммунодефициты), столь характерные для вирусных инфекций.

Отмечено влияние препарата на показатели Т-клеточного иммунитета и макрофагально-фагоцитарную систему, а также на индукцию в организме раннего ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Установлен дозо- и интервалозависимый эффект препарата, что необходимо учитывать при применении ЦФ.

Практическим результатом проведения данных исследований явилось **включение препарата циклоферон в обязательный стандарт лечения** при состояниях, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицитного синдрома\*.

*Механизмы противовирусного действия ЦФ на ВПГ и ВИЧ* (Зарубаев В. В. [и др.], 2003). При экспериментальном исследовании показано, что ЦФ прямо или косвенно:

- на раннем этапе репликации ВПГ-1 снижает эффект вирусиндуцированного блокирования синтеза собственных белков клетки;

- на стадии внутриядерной сборки вирусных капсидов в значительной степени блокирует инкорпорацию вДНК в пресформированные капсиды;

- на поздней стадии репликативного цикла ВПГ-1 препятствует «одеванию» вирусных капсидов в липопротеидную оболочку и выходу вирусного потомства;

- повышает примерно в 3–10 раз по сравнению с контролем процент дефектных (дефект-интерферирующих) частиц в потомстве вирионов, не вызывающих продуктивную инфекцию. Дефект-интерферирующие частицы могут служить естественной вакциной, стимулируя реакции специфического иммунитета;

- дефект-интерферирующие частицы сохраняют цитокин- и ИФН-индуцирующие свойства, что обусловлено эффектом последнего действия ЦФ. Дефект-интерферирующие частицы рассматривают как стимуляторы неспецифического иммунитета;

- можно предположить, что ЦФ как препарат, угнетающий образование фенотипически смешанных частиц «ВИЧ в оболочке ВПГ», таким образом препятствует распространению ВИЧ среди на-

---

\* Хаитов Р. М. Стандарты диагностики и лечения нарушений иммунной системы. — М. — 2000. — С. 107–110 (утверждено Ученым советом Министерства здравоохранения РФ).

селения (известно повышенное выделение вирионов ВИЧ в местах герпетических кожных высыпаний);

— снижает возможность заражения ВИЧ через контакты с кожей и слизистой оболочкой.

### **Эффективность циклоферона в терапии и профилактике рецидивов герпеса.**

*Показания к применению:*

У взрослых в комплексной терапии:

- герпетической инфекции;
- гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний;
- хронических вирусных гепатитов В и С;
- острых кишечных инфекций;
- нейроинфекций: серозные менингиты, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма);
- ВИЧ-инфекции (стадии 2А–2В);
- вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хроническими бактериальными и грибковыми инфекциями.

У детей в комплексной терапии, начиная с 4 лет при:

- герпетической инфекции;
- профилактике и лечении гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний;
- хронических вирусных гепатитов В и С;
- острых кишечных инфекций;
- ВИЧ-инфекции (стадия 2А–2В).

*Противопоказания:* беременность, период лактации, повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 4 лет, декомпенсированный цирроз печени.

### **1. Эффективность таблетированной формы циклоферона в терапии герпетической инфекции.**

*Способ применения* таблеток ЦФ и дозы: внутрь 1 раз в день, за полчаса до еды, не разжевывая.

*Схемы применения* таблеток циклоферона у взрослых:

1. *При герпетической инфекции* препарат принимают по 4 таблетки на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки (курс 40 таблеток). Лечение наиболее эффективно при появлении первых симптомов заболевания.

В случае тяжелой, часто рецидивирующей ГИ возможно использование ампульной формы циклоферона, который применяют внутримышечно или внутривенно 1 раз в сутки **по базовой схеме через день**, 10 инъекций по 0,25 г (суммарная доза 2,5 г). Лечение наиболее эффективно в начале обострения заболевания.

2. *При иммунодефицитных состояниях*, ассоциированных с хроническими бактериальными и грибковыми инфекциями, принимают по 4 таблетки в первые 5 приемов на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки и по

2 таблетки в следующие 5 приемов на 11, 14, 17, 20 и 23-и сутки (курс 30 таблеток).

Рецидив ГИ сопровождается развитием вторичного иммунодефицитного состояния, угнетением способности лимфоидных клеток синтезировать эндогенные ИФН, а также ряд интерлейкинов, снижением местного (секреторного иммунитета), что обосновывает использование местных лекарственных форм, обладающих противовирусной и иммуностропной активностью.

Среди лекарственных препаратов, применяемых для лечения ГИ, наибольшее распространение в клинической практике приобрели синтетические аналоги пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов, ингибирующих ключевые ферменты репликации вируса: ацикловир (виroleкс, зовиракс, ациклогуанозин), валцикловир (валтрекс), фамцикловир (пенцикловир), фоскарнет, видарабин и их всевозможные комбинации, а также препараты нуклеозидной природы — интерфероны, двуспиральные РНК (дсРНК), ингибиторы протеолиза и др. Однако опыт длительного применения этих препаратов, особенно АЦ, показал существенное снижение клинического эффекта со временем, что обусловлено образованием резистентных штаммов вируса герпеса. В связи с этим большое внимание уделяется разработке комбинированных методов лечения с применением аналогов нуклеозидов, ингибиторов ферментов, цитокинов и индукторов ИФН. ЦФ обладает вирусингибирующим действием, проявляющимся на стадии синтеза и/или инкапсидации вДНК. Это и послужило основанием для включения ЦФ в программы клинических исследований его эффективности у больных с ГИ.

Под наблюдением находились 510 больных РГГ в возрасте от 20 до 45 лет с жалобами на периодические высыпания в области половых органов с частотой более 5 раз в год (Исаков В. А. [и др.], 2006; Сологуб Т. В. [и др.], 2011). Средний возраст составлял  $28,6 \pm 0,8$  года. Количество больных в группах составило по 170 человек, рандомизация осуществлялась при помощи метода конвертов. В 1-ю группу включены пациенты, получавшие АЦ; во 2-й группе наблюдались пациенты, пролеченные ЦФ, а больные 3-й группы находились на комбинированной терапии (АЦ + ЦФ). Препараты АЦ и ЦФ назначались согласно инструкции по медицинскому применению. Рецидивы заболевания отмечались от  $5,8 \pm 1,1$  до  $6,5 \pm 0,8$  раза в год, а средняя продолжительность ремиссии до лечения не превышала  $36,5 \pm 7,2$  дня.

К моменту начала лечения у наблюдаемых больных обострение заболевания подтверждено типичной клинической симптоматикой (табл. 120). Высыпания отмечались на слизистых оболочках половых органов, везикулярные элементы сохранялись во время предыдущих обострений в среднем до 6—8 дней, а полная эпителизация наступала через 11—21 день.

Таблица 120

**Распространенность (%) местных проявлений заболевания  
у наблюдаемых больных**

Клинические проявления	1-я группа (АЦ)	2-я группа (ЦФ)	3-я группа (АЦ + ЦФ)
Эритематозное пятно	85,8 ± 2,6	81,2 ± 3,4	84,7 ± 2,8
Отек вокруг пятна	96,4 ± 2,5	94,7 ± 3,8	96,4 ± 6,5
Пузырьки на коже и слизистой	100	100	100
Язвочки на коже и слизистой	88,8 ± 3,6	88,8 ± 3,1	86,0 ± 2,8
Корочки на коже и слизистой	25,0 ± 1,6	24,7 ± 1,3	24,7 ± 1,4
Трещины в области слизистой или кожи	27,6 ± 9,6	20,0 ± 6,6	20,0 ± 14,5
Зуд/жжение в области поражения	40,5 ± 9,6	35,7 ± 8,1	34,1 ± 7,0

Диагноз верифицирован методом ПЦР и ИФА. Из отделяемого уrogenитального тракта или очага на месте высыпаний в 76,1 % случаев был идентифицирован ВПГ-2, в 23,9 % — ВПГ-1, а в 11,9 % случаев — ВПГ-2 и ВПГ-1, т. е. преобладала репликация ВПГ-2 ( $p \leq 0,05$ ). Из 510 пациентов, принявших участие в исследовании, полностью прошли запланированный курс лечения 497, т. е. 2,5 % больных выбыли: 5 из них лечились АЦ, 4 получали ЦФ, а 4 — АЦ + ЦФ. От дальнейшего обследования отказались 7 больных.

Срок эпителизации и заживления герпетических элементов составлял  $6,5 \pm 0,51$  дня при использовании комбинированной схемы лечения и  $6,4 \pm 0,8$  дня при использовании стандартной схемы АЦ (табл. 121). Ацикловир не влиял на частоту их возникновения, ремиссия после окончания лечения продолжалась в среднем 1,7 мес. После лечения больных с включением ЦФ период ремиссии сохранялся на протяжении 6 мес. последующего наблюдения у 71,6 % больных, а после лечения комбинированной схемой лечения (АЦ + ЦФ) — у 72,9 %.

Таблица 121

**Длительность клинических проявлений генитального герпеса**

Симптомы	Продолжительность симптомов (в днях) у больных		
	1-я группа (АЦ), $n = 165$	2-я группа (ЦФ), $n = 166$	3-я группа (АЦ + ЦФ), $n = 166$
Местные субъективные проявления	3,8 ± 0,81	4,1 ± 0,93	4,0 ± 1,12
Интоксикация	1,0 ± 0,64	0,8 ± 1,8	1,0 ± 0,42
Везикулярная стадия	1,6 ± 0,97	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,76
Эрозивная стадия	2,1 ± 0,53	2,2 ± 0,9	2,4 ± 0,67*
Стадия эпителизации (образование корочек)	2,4 ± 0,82	2,6 ± 0,87	2,2 ± 0,38
Продолжительность рецидива	6,4 ± 0,8	6,6 ± 0,66	6,5 ± 0,51

\* $p \leq 0,05$  в сравниваемых показателях.

Через 6 мес. наблюдения за больными РГГ (табл. 122) реактивация герпеса отмечена у 87,2 % пролеченных АЦ, у 27,7 % получавших ЦФ и у 26,5 % получавших АЦ + ЦФ. Следовательно, ЦФ – более эффективное средство, чем АЦ, для купирования обострения рецидивирующего ГГ и профилактики рецидивов.

Таблица 122

**Эффективность терапии больных генитальным герпесом (%)**

Признак эффективности	Отсутствие обострения заболевания в течение 6 мес. у больных		
	1-я группа (АЦ), <i>n</i> = 165	2-я группа (ЦФ), <i>n</i> = 166	3-я группа (АЦ + ЦФ), <i>n</i> = 166
ПЦР (–)	14 (8,5 %)	66 (39,8 %)*	78 (46,9)*
ПЦР (+/–)	17 (10,3 %)	53 (31,9 %)*	44 (26,5 %)*
ПЦР (+) 6 мес. наблюдения	134 (87,2 %)	46 (27,7 %)*	44 (26,5 %)*
Клиническая эффективность	36 (21,8 %)	119 (71,6 %)*	121 (72,9 %)*

\*  $p \leq 0,05$  в сравниваемых показателях.

Оценивая эффективность ЦФ и возможные исходы заболевания, мы взяли в качестве критерия вероятность наступления клинической ремиссии ( $R_1$ ) и риск ее отсутствия ( $R_2$ ). Также проведена оценка относительного риска (ОР), представляющего соотношение абсолютных рисков различных исходов у больных наблюдаемых групп (Серпик В. Г., 2009). Важно отметить, что при  $ОР > 1$  вероятность наступления клинической ремиссии выше.

Исход заболевания с выходом в клиническую ремиссию у пациентов, пролеченных ЦФ, выше и сопоставим с результатами комбинированной терапии у пациентов, получавших АЦ ( $R_1 = 0,717$ ;  $ОР = 2,53$ ;  $R_1 = 0,729$ ;  $ОР = 2,69$ ) (табл. 123).

Таблица 123

**Риск исходов терапии больных герпесом**

Наблюдаемые группы больных	Возможность наступления клинической ремиссии ( $R_1$ ) и риск ее отсутствия ( $R_2$ )	Относительная вероятность наступления клинической ремиссии (ОР)
1-я группа (АЦ)	0,218/0,782	0,28
2-я группа (ЦФ)	0,717/0,283	2,53
3-я группа (АЦ + ЦФ)	0,729/0,271	2,69

Иммунокомпетентные клетки находятся в состоянии рециркуляции, обеспечивая реализацию иммунного ответа. В органах иммунной системы происходит взаимодействие антигенспецифических лимфоцитов с другими мононуклеарами и гранулоцитами, участвующими в запуске иммунного ответа. Содержание в крови мононук-

леаров отражает состояние активации иммунной системы, поскольку мононуклеарные клетки (лимфоциты) выполняют эффекторные и регуляторные функции, а гранулоциты, свидетельствуя о наличии острого процесса, уничтожают чужеродный антиген, формируя очаг воспаления. Соотношение абсолютного числа мононуклеарных клеток к гранулоцитам, оцениваемое по клеточным элементам периферической крови пациентов, отражает динамику воспалительного (инфекционного) процесса. Изучена картина периферической крови больных, проведена оценка соотношения мононуклеаров к гранулоцитам, а в качестве дополнительного теста оценки эффективности иммунокорректирующей терапии рассчитан индекс стимуляции (по: Бакулину М. П.) (Караулов А. В., 1999; Лебедев К. А., Понякина И. Д., 2003). У не имевших обострения пациентов индекс стимуляции составил 29,2 %, а у больных с обострением инфекционного процесса — 15,3 %. У пациентов без обострения заболевания, получавших ЦФ, индекс стимуляции составил 25 %, а у больных, пролеченных по схеме АЦ + ЦФ — 33,3 %, против 25,8 и 10,5 % у больных на фоне комбинированной терапии, с обострением инфекционного процесса.

Таблетированная форма циклоферона эффективно индуцировала выработку ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$ , а также повышала цитотоксическую активность НК-клеток, обеспечивая, таким образом, противовирусное действие препарата.

Нежелательные реакции на фоне лечения противовирусными препаратами зафиксированы у 2 (1,2 %) пациентов, получавших АЦ, у 2 (1,2 %) — принимавших ЦФ, и у 2 (1,2 %) — лечившихся по схеме АЦ + ЦФ. Наиболее часто встречались обострения сопутствующей соматической патологии, особенно ЖКТ. Побочных реакций показателей клинического и биохимического анализа крови зарегистрировано не было.

В настоящее время целью терапии ГГ является предотвращение рецидивов заболевания. Совершенствование терапии (применение ЦФ, АЦ + ЦФ) имеет очевидные преимущества перед использованием монотерапии АЦ, поскольку подавление репликации вируса наблюдалось в 72,3 и 73,5 % случаев соответственно при использовании ЦФ и АЦ + ЦФ. Следовательно, ЦФ является эффективным средством, которое можно применять не только с целью купирования клинических проявлений, но и с целью профилактики рецидивов.

В связи с тем, что полученные результаты указывают на равную эффективность терапии, мы рассчитали стоимость лечения и провели анализ соотношения стоимости и эффективности терапии (табл. 124) (Воробьев П. А., 2000). Более приемлемой с экономической точки зрения является та схема, которая характеризуется меньшими

затратами на единицу эффективности. Циклоферон не уступает по фармакотерапевтической эффективности комбинированной терапии и должен быть препаратом выбора в лечении ГГ как частного случая ГИ, поскольку соотношение «затраты — эффективность» составляет 27,95 у пациентов, получавших терапию АЦ + ЦФ, и 12,98 у больных, получавших монотерапию ЦФ, т. е. 1 : 2.

Таблица 124

**Анализ «затраты — эффективность» при применении схем комбинированной терапии ГИ генитальной локализации**

Показатели	Схемы терапии	
	АЦ + ЦФ	ЦФ
Стоимость терапии, руб.	1305	519
Клиническая эффективность, % (ПЦР (-) в течение 6 мес. после окончания терапии)	46,7	40,0
Соотношение затраты — эффективность	27,95	12,98

В рамках данного исследования определялось наличие или отсутствие делеции гена GSTM1. Этот анализ проводился с целью проверки предположения о том, что продукт этого гена участвует в метаболизме ЦФ в организме и тем самым способствует ИФН-индуцирующей активности этого препарата. Так, 89 пациентов, получавших ЦФ, были разделены на две подгруппы: пациенты, имеющие ген (GSTM1+), и пациенты с делецией гена (GSTM 0/0). В этих подгруппах анализировали результаты клинических наблюдений (частота и длительность рецидивов, интенсивность проявления обострений заболевания) и данные лабораторных исследований. Сравнивались изменения как в подгруппе в целом, так и отдельно у пациентов с положительными и отрицательными изменениями.

Проведенный статистический анализ данных не выявил достоверных различий между подгруппами GSTM 0/0 и GSTM1+ по эффекту препаратов на частоту и длительность рецидивов, интенсивность обострений, уровень общего ИФН в сыворотке, продукцию ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$  *in vitro*, а также цитотоксическую активность НК-клеток. На основе полученных данных можно предположить, что действие ЦФ не связано с его метаболизмом, и это позволяет одинаково эффективно использовать этот препарат в генетически гетерогенных группах пациентов.

Таким образом, ЦФ является препаратом выбора в терапии различных клинических проявлений ГГ, хорошо сочетается с противовирусными препаратами, обеспечивая наступление ремиссии и снижение частоты рецидивов, увеличивая межрецидивный период, что подтверждено проведенным анализом фармакотерапевтической и экономической эффективности ЦФ и АЦ + ЦФ. Отсутствие разли-



чий в эффективности терапии у генетически гетерогенных по экспрессии гена, кодирующего глутатион-S-трансферазу, пациентов может быть важным доказательством того, что именно неизменная молекула ЦФ является действующим индуктором (Исаков В. А. [и др.], 2006; Сологуб Т. В. [и др.], 2011).

## 2. Использование циклоферона в ампулах.

Авторы провели сравнительные исследования 100 больных ГГ при лечении АЦ (50 больных) и ЦФ (50 больных). ЦФ назначали 1 раз в сутки по 2 мл 12,5 % раствора в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения (основная группа). Пациенты контрольной группы получали АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней. Диагностика заболевания осуществлялась на основании анамнеза, клиники, кольпоскопии и методом ПИФ (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1999).

Все больные (80 женщин и 20 мужчин) были в возрасте 24—42 лет, частота рецидивов ГГ составляла 5—8 раз в год, длительность заболевания — от 1 года до 5 лет. Герпетические высыпания локализовались у женщин преимущественно в области больших и малых половых губ, промежности. У мужчин — на головке полового члена, крайней плоти и теле полового члена. Как видно из табл. 125, анализ динамики основных клинических симптомов не выявил различий. Это указывает на высокую эффективность ЦФ при лечении рецидивов ГГ.

Таблица 125

### Продолжительность основных клинических проявлений генитального герпеса

Симптомы	Продолжительность симптомов, сут	
	ЦФ ( <i>n</i> = 50)	АЦ ( <i>n</i> = 50)
Местные субъективные проявления (зуд, жжение, боль)	4,1	3,8
Интоксикация	0,8	1,0
Везикулярная стадия	1,8	1,6
Эрозивная стадия	2,2*	2,1*
Стадия эпителизации (образование корочек)	2,6	2,4
Продолжительность рецидива	6,6	6,4

\* Образование эрозий отмечено у 30 % больных основной группы и у 40 % контрольной группы, что, на наш взгляд, обусловлено сравнительно поздним (на 2-е сутки рецидива) назначением указанных препаратов.

Динамика изменений иммунологических показателей представлена в табл. 126. В группе больных, получавших ЦФ (основная группа), после лечения отмечено достоверное увеличение показателей субпопуляций CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а также естествен-

ных киллеров (ЕК), по сравнению с пациентами, получавшими АЦ (прием АЦ не влияет на показатели иммунитета). Восстанавливалась функциональная активность лимфоцитов (повышались резервные возможности иммунокомпетентных клеток) в тесте спонтанной и индуцированной РБТЛ. Это важно, так как именно состояние Т-клеточного звена иммунитета во многом определяет выздоровление от вирусной инфекции. Следует отметить, что после лечения ЦФ показатели активности ЕК достигли нормы.

Таблица 126

**Динамика иммунологических показателей больных генитальным герпесом с учетом вида терапии**

Показатели (норма)	Показатели	ЦФ (n = 50)	АЦ (n = 50)
CD3 <sup>+</sup> (40—60 %)	До лечения	29,8	31,6
	После лечения	47,6*	38,3
CD4 <sup>+</sup> (30—40 %)	До лечения	19,3	20,2
	После лечения	32,4*	26,4
CD8 <sup>+</sup> (10—20 %)	До лечения	10,5	11,7
	После лечения	13,8*	14,8
ЕК (30—40 %)	До лечения	21,0	19,4
	После лечения	35,2*	27,2
РБТЛ, спонтанная (200—400 имп/мин)	До лечения	171	166
	После лечения	296	276
РБТЛ, конковалин А индуцированная (4000—12 000 имп/мин)	До лечения	4001	3582
	После лечения	5986*	5485
IgG (7—16 г/л)	До лечения	5,1	6,8
	После лечения	13,8*	12,3*
IgM (0,5—2,0 г/л)	До лечения	0,8	0,5
	После лечения	2,9*	2,7*
IgA (0,8—3,6 г/л)	До лечения	0,9	1,0
	После лечения	2,8*	2,2*

\*  $p < 0,05$ .

Результаты лечения оценивали по следующим показателям: увеличение продолжительности ремиссии в 2,0—2,5 раза, сокращение в 2 раза сроков разрешения высыпаний, исчезновение других клинических симптомов. Все пациенты отметили со 2-го дня терапии стойкое улучшение самочувствия, исчезновение субъективных симптомов. Увеличение продолжительности ремиссии в 2,5 раза отмечено у 20 больных (80 %), леченных ЦФ, и у 17 пациентов (85 %), получавших АЦ. Однако курс терапии ЦФ в 2,5 раза дешевле аналогичного лечения АЦ.

Ранее мы предложили (1994—1996 гг.) использование *противо-герпетической вакцины в сочетании с ЦФ* (Исаков В. А., Ермолен-

ко Д. К., 1994). Для вакцинотерапии отобрали 64 больных РГГ в возрасте от 21 до 39 лет обоего пола. Частота рецидивов составляла 1 раз в 4–6 нед. (часто рецидивирующая форма ГГ), продолжительность болезни — от 2 до 12 лет. Курс вакцинотерапии составлял 5 внутривенных инъекций по 0,2 мл через 72 ч. За сутки до введения вакцины больным назначались инъекции ЦФ (5 инъекций по схеме: 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения). Через 10 дней повторяли курс вакцинотерапии совместно с ЦФ. Назначали 34 больным вакцину в сочетании с ЦФ, а 30 больным — только вакцину. Во время проведения терапии рецидивов заболевания не было. Однако в течение 1 мес. после проведенной терапии у 6 больных (17,6 %), получавших вакцину и ЦФ, а также у 12 больных (40 %), леченных только вакциной, были зарегистрированы рецидивы ГГ, которые купировались АЦ. Позже мы применяли таблетированную форму ЦФ: по 3 таблетки ЦФ (450 мг) 1 раз в день в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения. Продолжительность ремиссии ГГ увеличилась после применения вакцины в сочетании с ЦФ у 4 пациентов (11,7 %) в 2,5–3,5 раза, а у 24 больных (70,7 %) — в 4–5 раз. В группе больных, леченных только вакциной, продолжительность ремиссии возросла лишь в 2,5–3,5 раза. Таким образом, отечественный индуктор ИФН циклоферон может быть рекомендован для купирования рецидивов простого герпеса, в том числе ГГ, а также для профилактики обострений заболевания с использованием вакцины в сочетании с ЦФ (ампулы либо таблетки ЦФ).

*Лечение ЦФ оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов.* Учитывая распространение СПИДа, возникает необходимость разработки альтернативных — эффективных и экономически доступных — методов лечения ВИЧ на ранних стадиях заболевания, а также СПИД-ассоциированных инфекций (герпесвирусные инфекции, кандидозные поражения и др.) с целью коррекции нарушений иммунного ответа, снижения репликативной активности ВИЧ, уменьшения частоты и продолжительности рецидивов СПИД-ассоциированных заболеваний. Это позволит снизить «загрязненность» инфицированных, улучшить качество их жизни, значительно (на годы) стабилизировать инфекционный процесс. Ранее была показана клиническая эффективность ампульной и таблетированной форм ЦФ в терапии ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний, а также хорошая переносимость препарата (Исаков В. А. [и др.], 2002; 2003; Рахманова А. Г. [и др.], 2004). Использование ЦФ для лечения группы лиц, имеющих одновременно ВИЧ-инфекцию и гепатит С, наиболее актуально как с лечебно-профилактической целью, так и с социальных позиций.

В работе показана безопасность и эффективность 12,5 % раствора ЦФ в терапии СПИД-ассоциированных заболеваний у 32 ВИЧ-инфицированных (стадия В2—С2, CDC, США, 1993). Диагноз верифицирован, вирусный гепатит С с минимальной или умеренной степенью активности. Клинические, иммунологические, гематологические и биохимические обследования в динамике были выполнены у большинства больных. Препарат назначали внутримышечно по 4 мл 3 раза в неделю в течение 4 нед. (Леонова О. Н. [и др.], 2006). Затем в течение 3 мес. регистрировали клинические особенности течения ВИЧ-инфекции. Учитывали частоту обострений (рецидивы) имеющихся СПИД-ассоциированных заболеваний, появление новых синдромов, длительность рецидива, развитие осложнений и пр.

Через 3 мес. после начала исследований у больных не определялись простой герпес, астенический синдром и туберкулезная инфекция (табл. 127).

Таблица 127

**СПИД-ассоциированные инфекции и синдромы**

Показатели	До лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.
	Абс. число, %		
Оральный кандидоз	31—96,8	31—96,8	4—12,5 (↓87) *
Простой герпес	1—3	—	—
Опоясывающий герпес	—	—	1—3
Гепатомегалия	30—93,7	25—78	19—70 (↓36)
Спленомегалия	1—3	1—3	1—3
Лимфаденопатия	7—21,8	9—28	4—12,5 (↓42)
Астенический синдром	3—9,3	—	—
Микоз стоп с онихомикозом	4—12,5	1—3	1—3 (↓75)
Туберкулезная инфекция	7—21,8	3—9,3	—
Анемия ( $Hb < 115 \text{ г/л}$ или $Эр < 3,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$ )	4—12,5	3—9,3	2—6,2 (↓50)
Тромбоцитопения ( $< 150 \cdot 10^9/\text{л}$ )	3—9,3	3—9,3	3—9,3
Менингоэнцефалит	1—3	1—3	1—3
Пиодермия, себорейный дерматит	5—15,6	1—3	1—3 (↓80)

\* Обозначения: ↑ — увеличение, ↓ — снижение в сравнении с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ).

Достоверно снизилась частота выявления (на 36–87 %) еще 6 синдромов: орального кандидоза, гепатомегалии, лимфаденопатии, микоза стоп с онихомикозом, анемии, пиодермии и себорейного дерматита. Терапия ЦФ не оказала влияния на 4 синдрома (30 %) из 13 исследованных синдромов. Содержание CD4-клеток через 3 мес. возросло на 14 %. Из 7 показателей гемограммы 4 не изменились, значения 3 показателей незначительно снизились, однако оставались в пределах нормы. Число СПИД-ассоциированных заболеваний в расчете на 1 больного уменьшилось с 1,25 до 0,45 (на 64 %,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, показана высокая терапевтическая эффективность 12,5 % раствора ЦФ при лечении СПИД-ассоциированных инфекций и синдромов. Менее эффективен ЦФ в отношении ВГС у ВИЧ-инфицированных наркозависимых лиц. Отмечена стабилизация клинической симптоматики, иммунологических, гематологических и части биохимических показателей за время наблюдения. Возможно, выявленные эффекты обусловлены, в определенной степени, отсроченной противоретровирусной и иммуномодулирующей активностью ЦФ. Важно отметить, что положительное влияние терапии ЦФ выявлено у больных с тяжелой микст-вирусной патологией — ВИЧ-инфекцией в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С, имевших рецидивы простого герпеса.

### **3. Эффективность линимента циклоферона в терапии инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек.**

До настоящего времени варианты местной терапии, применяемой специалистами гинекологами, дерматовенерологами, урологами, стоматологами, ЛОР-врачами, основывались в основном на антибиотиках и других лекарственных формах, зачастую не обеспечивающих полной местной санации, при этом вызывающих нарушение биоценоза, возникновение кандидозных поражений, нарушение местного иммунитета слизистых уретры и влагалища, полости рта. Появление жидкого линимента циклоферона (лЦФ) позволяет решить многие проблемы, возникающие при лечении заболеваний кожи и слизистых оболочек, а также ИППП.

Установлено выраженное антивирусное, антибактериальное, антихламидийное противовоспалительное (за счет усиления функциональной активности нейтрофилов, активации фагоцитоза) и антипролиферативное действие ЦФ. Показана эффективность лЦФ в комплексной терапии острых и хронических вирусных, бактериальных инфекций (герпес, хламидиозы, бактериальные и грибковые инфекции мочеполовой сферы, полости рта, ЛОР-патологии).

*Способ применения и дозы. Местно:*

**При герпетической инфекции** линимент наносят тонким слоем на пораженный участок 2–3 раза в сутки в течение 5 дней. При генитальном герпесе — интравагинальные (внутриуретральные) инстилляции один раз в сутки по 5 мл ежедневно в течение 10–15 дней.

*Побочное действие.* Редкие аллергические реакции. Возможно кратковременное жжение, незначительная локальная гиперемия. Побочные эффекты слабо выражены и не требуют отмены препарата.

*Взаимодействие с другими лекарственными средствами.* Линимент ЦФ совместим и хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, традиционно применяемыми при лечении указанных заболеваний (химиотерапевтические препараты и др.). Усиливает действие антибиотиков, антисептиков и противогрибковых препаратов.

*Противопоказания.* Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет (клинические исследования у детей не проводились).

**Монотерапия линиментом циклоферона герпетических поражений кожи** (Исаков В. А., Архипова Е. И., Могелевиц Т. Л., 2004).

*Цель исследования* — изучить переносимость и терапевтическую эффективность 5 % лЦФ при лечении герпетических поражений кожи и слизистых оболочек у взрослых больных.

*Материалы и методы исследования.* Под наблюдением были больные ГИ в возрасте от 18 до 60 лет, госпитализированные в инфекционное отделение городской больницы № 2 г. Великий Новгород, а также амбулаторные больные кабинета инфекционных заболеваний поликлиники № 1. Всего обследовано 120 человек: 70 больных (1-я группа) среднетяжелыми формами ПГ с поражением красной каймы губ и кожи, 30 больных (2-я группа) — ОГ в ранние сроки болезни (до 48 ч от момента появления характерных высыпаний при ПГ и до 72 ч — при ОГ) и 20 здоровых доноров. Лица обоего пола из числа обследованных не получали иммуноотропной и противовирусной местной терапии в течение 4–6 мес. перед настоящим исследованием.

*Больным простым герпесом* (30 человек из 1-й группы) дополнительно к базисной терапии назначался местно 5 % лЦФ в остром периоде болезни (аппликации по 10 мин) 3 раза в сутки в течение 10 дней. Группа клинического сравнения (20 больных 2-й группы) дополнительно к БТ получала местно 5 % крем виролекса (ВР, активное противовирусное начало — ацикловир) 3 раза в сутки 10 дней подряд. Группа клинического контроля (20 больных ПГ, 3-я группа) находилась только на БТ — финлепсин, поливитамины, НПВП (при выраженной экссудативной реакции), симптоматические средства.

49 (70 %) из 70 больных ПГ были в возрасте до 40 лет, остальные — от 41 до 55 лет; 56 женщин (80 %) и 14 мужчин. 75 % больных страдали ПГ от 1 года до 3 лет, 25 % — 4–5 лет. Частота рецидивов ПГ: 42 человека (60 %) имели 2–4 рецидива в год, 28 (40 %) — 5–6 рецидивов в год. Локализация везикулезной сыпи: у 52 больных (75 %) — красная кайма губ (в том числе у 12 — слизистая внутренней поверхности нижней губы) и кожа близлежащих областей лица, кожа щек; у 18 больных (25 %) — кожа шеи, пальцев рук. Нередко пузырьковым высыпаниям предшествуют субъективные ощущения в месте будущих высыпаний, такие как болезненность, зуд, жжение, т. е. симптомы-предвестники, которые появляются за 20–36 ч до появления сыпи. У 50 % пациентов отмечаются продромальные явления в виде субфебрильной температуры, недомогания, слабости, головной боли. Увеличение регионарных лимфатических узлов, отек и гиперемия тканей отмечались у 50 % больных с поражением красной каймы губ и у 30 % — с локализацией герпеса на коже других областей. Число везикулезных элементов подсчитывалось до лечения и после него.

*Больные опоясывающим герпесом.* 15 из 30 больных (4-я группа) получали дополнительно к БТ местно ЛЦФ (аппликации по 10 мин) 3 раза в сутки 12–14 дней; 15 больных (5-я группа) лечились только БТ (финлепсин, ганглерон, в/м витамин В<sub>12</sub> по 500 мкг через день, обезболивающие средства, НПВП, местно — анилиновые красители). ОГ чаще встречается у людей среднего и старшего возраста. Из 30 больных ОГ 16 женщин и 14 мужчин; 22 человека (73 %) были старше 50 лет.

Продолжительность болезни от 1 до 3 лет наблюдалась у 18 больных (60 %), более 3 лет — у 12 человек (40 %). Частота рецидивов ОГ 1–2 раза в год была у большинства пациентов (25 человек, 83 %), у 5 больных — 3 раза в год. В большинстве случаев отмечалась локализованная форма ОГ, у 4 больных (13 %) — распространенная форма инфекции (герпетическая сыпь на коже груди и лица). Заболевание начиналось остро, через 1–2 дня присоединялись жгучие боли по ходу чувствительных нервов, боли усиливались при движении, охлаждении, прикосновении к коже. Вскоре на коже груди, по ходу межреберных нервов (поражение межпозвоночных узлов грудного отдела), возникали отечные гиперемированные пятна, на фоне которых появлялись типичные герпетические высыпания: сгруппированные везикулы, наполненные серозным содержимым. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью оценки критериев Стьюдента, а также методом углового преобразования Фишера (Сепетлев Д., 1968).



*Результаты лечения простого герпеса.* При местном использовании 5 % крема ВР, 5 % лЦФ отмечена хорошая переносимость препаратов. Оценка эффективности местной терапии ПГ с поражением красной каймы губ, кожи лица проводилась на основании анализа сроков везикуляции, продолжительности субъективных симптомов (боли, зуда, жжения), отека и гиперемии видимых покровов кожи и слизистых, интоксикации, сроков рецидива и ремиссии (табл. 128). Клиническая эффективность местного применения лЦФ и ВР сопоставимы, а субъективные симптомы (боль, зуд, жжение), признаки воспаления (отек, гиперемия) были короче на фоне лечения лЦФ по сравнению с ВР и достоверно короче, чем в группе БТ. По-видимому, этот эффект лЦФ связан с его противовоспалительным и анальгезирующим действием.

Таблица 128

**Результаты местной терапии простого герпеса**

Показатели	Продолжительность симптомов (в днях) с учетом вида терапии		
	5 % крем ВР (n = 20)	5 % лЦФ (n = 40)	БТ (n = 20)
Время везикуляции	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,6*	5,1 ± 0,9*
Боли, зуд, жжение	2,0 ± 0,4	1,5 ± 0,3	2,4 ± 0,5
Отек, гиперемия	1,4 ± 0,2	1,0 ± 0,1*	1,7 ± 0,3*
Продолжительность интоксикации	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,25*	2,9 ± 0,3*
Длительность рецидива	5,2 ± 0,3	5,3 ± 0,3*	9,8 ± 0,4*
Продолжительность ремиссии	95,0 ± 5,2	92,0 ± 4,8*	59,5 ± 4,0*

\*  $p < 0,05$  при сравнении эффективности терапии лЦФ и БТ.

Интоксикация была более выражена при локализации герпетической сыпи на лице. Назначение лЦФ способствовало укорочению симптомов интоксикации и, в целом, сроков рецидива по сравнению с БТ. В то же время продолжительность ремиссии стала более значительной, чем лечение БТ ( $p < 0,05$ ).

Углубленный анализ результатов местного применения лЦФ при лечении ПГ показал, что время везикуляции сократилось у 88 % больных, что на 65 % больше, чем данный показатель при БТ (табл. 129). Эпителизация элементов сыпи произошла быстрее у 84 % больных, пролеченных лЦФ (на 30 % больше, чем на фоне БТ). Уменьшение или исчезновение общеинтоксикационного синдрома наблюдалось в 2 раза чаще при лечении лЦФ, чем при БТ. После курса лЦФ пациентов, у которых продолжительность ремиссии увеличилась, было в 5 раз больше, чем при БТ. Во всех случаях ПГ протекал без осложнений. Следует отметить, что терапия 5 % лЦФ, 5 % кремом ВР не влияла на частоту рецидивов ПГ (Исаков В. А., Архипова Е. И., Могелевиц Т. Л., 2004).

Таблица 129

**Характер изменения основных клинических симптомов  
в зависимости от вида терапии**

Критерии эффективности лечения	Частота исчезновения симптомов с учетом вида терапии, %	
	5 % лЦФ	БТ
Уменьшение времени везикуляции	88,0*	23,0
Уменьшение времени эпителизации	84,0*	53,0
Исчезновение симптомов интоксикации	92,0*	46,0
Увеличение сроков ремиссии (в 2—2,5 раза и более)	76,0*	15,0

\*  $p < 0,05$ .

*Использование 5 % лЦФ при лечении опоясывающего герпеса.* Большинство больных ОГ начинали лечение спустя 48—72 ч от момента появления характерной везикулезной сыпи на коже, у многих больных отмечалось появление новых элементов сыпи на фоне терапии. Везикулы были наполнены серозным содержимым, через 7—9 дней пузырьки вскрывались и формировались корочки темного цвета, которые отпадали через 10—13 дней. Критериями эффективности терапии ОГ были:

- а) уменьшение времени везикуляции;
- б) уменьшение времени эпителизации;
- в) уменьшение или исчезновение синдрома интоксикации;
- г) уменьшение частоты осложнений и др. (табл. 130).

Таблица 130

**Клиническая эффективность 5 % лЦФ  
при лечении опоясывающего герпеса**

Показатели	Вид терапии		<i>p</i>
	лЦФ ( <i>n</i> = 15)	БТ ( <i>n</i> = 15)	
Лихорадочный период, дни	4,6 ± 0,3	6,0 ± 0,4	< 0,01
Общеинфекционный синдром, дни	9,4 ± 1,2	16,0 ± 2,1	< 0,01
Длительность везикуляции, дни	9,5 ± 1,0	14,1 ± 1,5	< 0,05
Длительность эпителизации, дни	13,1 ± 0,9	16,4 ± 1,2	< 0,05
Количество осложнений в виде эрозий, мокнущий (%)	2 (13,2)	4 (26,4)	< 0,05
Наличие боли более 3 нед., чел. (% от общего числа)	7 (46,6)	8 (53,3)	> 0,05
Боли при выписке, чел. (% от общего числа)	3 (19,8)	4 (26,4)	> 0,05
Развитие ПЗН, чел. (% от общего числа)	2 (13,2)	3 (19,8)	> 0,05

Обозначения: *p* — критерий достоверности между видами терапии лЦФ и БТ.

Видно, что местная терапия 5 % ЛЦФ сопровождалась достоверным укорочением лихорадочного периода и общеинфекционного синдрома, а также более коротким периодом везикуляции и эпителизации по сравнению с БТ ( $p < 0,05$ ). Реже развивались осложнения в виде эрозий и мокнутий, что снижало вероятность присоединения вторичных микробных суперинфекций кожи. Такой эффект может быть обусловлен противовирусным и противовоспалительным действием ЛЦФ.

При распространенной форме ОГ с локализацией сыпи на коже груди и лица у 2 больных на фоне БТ (5-я группа) отмечалось поражение 1-й ветви тройничного нерва и конъюнктивит, в то время как у 2 пациентов с такой же клиникой, но леченных ЛЦФ (4-я группа) поражений тройничного нерва не было.

Известно, что клиника ОГ характеризуется выраженным болевым синдромом, нередко жгучими болями с развитием синдрома ПЗН. Анализ выраженности и частоты развития болевого синдрома показал, что при лечении больных 5 % ЛЦФ реже формировались длительные невралгии (более 3 нед. и при выписке больных), а также реже регистрировался синдром ПЗН, однако отмеченные различия в группах больных были недостоверны (см. табл. 130). Ранее отмечались разнообразные биологические действия ЦФ. Мы считаем, что ЛЦФ обладает противовоспалительным и, как следствие этого, умеренно выраженным анальгезирующим действием, в связи с чем болевой синдром на фоне лечения ЛЦФ был выражен реже и менее интенсивно.

**Клиническая эффективность 5 % ЛЦФ в комплексной терапии вагинальных инфекций.** Изучение переносимости и эффективности препарата ЛЦФ для локального применения в комплексной терапии вагинальных инфекций — кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза и неспецифического бактериального вагинита — проводилось в течение 6 мес. у 71 гинекологической больной репродуктивного возраста. Препарат использовался как составная часть общепринятой противомикробной терапии. Контрольная группа была сформирована из 50 больных.

#### **Схемы лечения:**

**Схема 1.** Препарат ЛЦФ для локального применения назначался интравагинально в виде аппликаций 1 раз в сутки в течение 10 дней у 31 больной.

**Схема 2.** Препарат ЛЦФ применяли 1 раз в 3 дня — 10 аппликаций на курс лечения у 33 больных.

**Схема 3.** У 7 больных ЛЦФ применялся по модифицированной схеме: введение первых трех доз препарата осуществлялось 1 раз в 3 дня в амбулаторных условиях с помощью ультразвукового аппарата

для орошения тканей «Роса-2». В дальнейшем пациентки применяли препарат ежедневно в домашних условиях в виде влагалищных аппликаций. Базисная антимикробная терапия осуществлялась назначением препаратов локального действия в форме вагинальных свечей с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

Клиническая эффективность ЦФ оценивалась на основании клинических и микробиологических параметров в виде совокупной оценки эффекта: улучшение, без эффекта и ухудшение. Субъективное улучшение отметили 68 из 71 (96 %) больных, леченных по схеме 1 и 2, и все пациентки, получавшие ЛЦФ по схеме 3; в контрольной группе — 45 (63 %) больных. Применение ЛЦФ позволяет оптимизировать традиционную антимикробную терапию, по-видимому, за счет влияния ЛЦФ на факторы местного иммунитета, что подтверждается выявлением роста нормальных кислотопродуцирующих бактерий при культуральном исследовании без дополнительного применения препаратов эубиотического ряда.

Таким образом, ЛЦФ обладает высокой степенью эффективности при лечении воспалительных заболеваний женских половых органов (неспецифический бактериальный вагинит, бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, неспецифический уретрит). Использование ЛЦФ возможно как в виде монотерапии указанных инфекций, так и в виде комбинированного лечения. Важно, что ЛЦФ не вызывает побочных явлений и аллергических реакций.

**Применение ЛЦФ для лечения больных в клинике челюстно-лицевой хирургии.** Показания для применения 5 % ЛЦФ в клинике челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: при лечении больных генерализованным пародонтитом (ГП), хроническим периодонтитом, сиалоденитом, хронической трещиной красной каймы губ, хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом.

Местно применяли ЛЦФ в лечении 19 больных ГП легкой и средней степени тяжести (с пародонтальными карманами глубиной до 4 мм включительно).

**Схема лечения.** Пациенты контрольной группы (10 человек) получали традиционное консервативное лечение (БТ) (лечение кариеса и его осложнений, избирательное шлифование зубов, удаление корней разрушенных зубов и местное медикаментозное лечение в виде ирригаций, полосканий полости рта и десневых аппликаций с использованием растворов антисептиков). Больные основной группы (9 человек), кроме БТ, получали ежедневно аппликации ЛЦФ с использованием ватных турунд, вводимых на 15–20 мин в зубодесневые карманы в условиях стоматологического кабинета. Кроме того, в домашних условиях пациенты основной группы самостоятельно смазывали слизистую оболочку десневого

края ЛЦФ 2–3 раза в сутки с помощью ватного тампона. Больные обеих групп получали поливитамины. Длительность курса лечения пациентов обеих групп составляла 4–5 посещений с интервалом 1–2 дня. Эффективность лечения оценивали в течение 1–3 мес. после окончания курса терапии.

ЛЦФ клинически эффективен при местном консервативном лечении больных генерализованным пародонтитом и может быть рекомендован к широкому применению в стоматологической практике. При лечении острых и хронических периодонтитов зубов ЛЦФ использовался для медикаментозной обработки каналов корней зубов, а также оставлялся на ватном шарике в полости зуба, под герметичной повязкой из искусственного дентина на срок до 3–5 сут.

При рецидивирующем герпетическом стоматите ЛЦФ использовали у 11 пациентов. Отмечено более легкое течение заболевания и сокращение сроков лечения на 1–3 дня по сравнению с традиционными методами. Использование ЛЦФ в стоматологической практике является весьма перспективным и, несомненно, займет достойное место в арсенале практикующих стоматологов.

**Клиническая эффективность других индукторов интерферона.** Широко используются *интерферонсодержащие мази* (интерген, Санкт-Петербург, Россия) и кремы для местного лечения кожи и слизистых оболочек как монотерапия либо в сочетании с системным применением ИФН и противовирусных средств. Возможно использование липосомального ИФН. Как показали специальные исследования, при использовании липосом, содержащих ИФН, улучшается проникновение препарата внутрь клетки, пораженной вирусом, а также значительно увеличивается длительность его присутствия в месте введения по сравнению со временем нахождения там свободного ИФН. Кроме того, ИФН в липосомах защищен от действия протеаз, имеющихся в биологических жидкостях организма.

**Аллокин-альфа** — отечественный противовирусный препарат нового типа. Действующим веществом препарата является цитокиноподобный пептид аллоферон, разработанный международным коллективом ученых под руководством члена-корреспондента РАЕН, доктора биологических наук С. И. Черныша (Санкт-Петербургский государственный университет). Препарат запатентован в России, США, Японии, Южной Корее и странах Евросоюза. Применение аллокина-альфа в качестве противовирусного препарата одобрено Минздравом РФ (Пер. № 002829/01 от 22.09.2003 г.). Препарат выпускается в ампулах по 1 мл стерильного раствора в дозе 1 мг.

Аллокин-альфа относится к иммуностимулирующим лекарственным препаратам. Его действие направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток естественными кил-

лерами, нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Такой механизм действия актуален при лечении ГВИ. Как показали исследования последних лет, различные представители *Herpesviridae* защищают инфицированную клетку-хозяина от уничтожения цитотоксическими лимфоцитами, блокируя активность Т-клеток и естественных киллеров. Этим объясняется факт развития хронического инфекционного процесса при ГВИ. Применение аллокина-альфа улучшает распознавание пораженных клеток и позволяет подавить очаги репликации вируса. Аллокин-альфа усиливает продукцию ИФН- $\gamma$  естественными киллерами в ответ на стимуляцию ИЛ-12 (Ершов Ф. И. [и др.], 2003).

В отличие от известных индукторов ИФН, аллокин-альфа выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим ИФН- $\alpha$  лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген. Это позволяет сфокусировать эффект препарата в месте размножения вируса и избежать избыточной реакции лейкоцитов за пределами очага инфекции.

Аллокин-альфа рекомендован для лечения рецидивирующих форм простого герпеса с поражением кожи и слизистых оболочек, в том числе при ГГ. Высокая эффективность монотерапии аллокином-альфа часто рецидивирующего ГГ была установлена в исследованиях под руководством академика РАМН Ф. И. Ершова (2003). Терапия аллокином-альфа сопровождалась уменьшением симптомов интоксикации и выраженности местных клинических проявлений. Клинические симптомы тяжести (в баллах) следующего рецидива были достоверно менее выражены (Ершов Ф. И., 2003). Уменьшение тяжести симптомов герпеса отмечалось у всех пациентов, леченных аллокином-альфа. Более выражены позитивные изменения у больных, получавших аллокин-альфа в дозе 1,0 мг, менее выражена эффективность — при назначении препарата по 10 мг. В контрольной группе пациентов АЦ оказывал слабое влияние на этот показатель. Хорошими были результаты отдаленного контроля эффективности терапии ГИ аллокином-альфа. Амбулаторное наблюдение за пациентами в течение 3 мес. позволило установить увеличение сроков ремиссии и уменьшение частоты последующих рецидивов ГИ.

Изучение клинической эффективности и безопасности препарата аллокин-альфа проведено у 60 больных РГГ (Ершов Ф. И. [и др.], 2003). В исследование включались лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет с клинической картиной ГИ в периоде prodromы или рецидива, не позднее 48 ч от момента появления высыпаний. Средняя продолжительность заболевания составила 4–5 лет,

11 рецидивов в год. Проводили клиническое, биохимическое и иммунологическое обследования с определением субпопуляций лимфоцитов, классов иммуноглобулинов, пролиферативной активности Т-лимфоцитов, активности НК-клеток.

Исследование состояло из двух этапов:

1 этап — сравнение эффективности и безопасности разных доз аллокина-альфа с эффективностью БТ.

2 этап — сравнение эффективности различных схем применения аллокина-альфа: 20 больных получили 2 инъекции в дозе 10 мг с интервалом в 3 дня и 20 больных — 1 инъекцию препарата в дозе 10 мг.

Препарат назначали пациентам трех групп (по 20 человек в каждой) с интервалом в 1 день — 3 подкожные инъекции аллокина-альфа в дозах 10,0 мг, 1,0 мг и 0,1 мг. Ближайшие результаты лечения оценивали по изменению длительности рецидива (табл. 131). При лечении аллокином-альфа во всех исследуемых группах отмечалось статистически значимое сокращение продолжительности рецидива, а также уменьшение продолжительности следующего рецидива.

Таблица 131

**Влияние терапии аллокином-альфа на продолжительность рецидива генитального герпеса** (Ершов Ф. И. [и др.], 2003)

Доза аллокина-альфа	Продолжительность, сут		
	предшествующего рецидива до лечения	проявлений ГИ при лечении аллокином-альфа	первого рецидива после лечения
Аллокин-альфа 0,1 мг	7,2 ± 1,66	4,9 ± 0,58*	3,6 ± 0,59**
Аллокин-альфа 1,0 мг	7,5 ± 1,08	4,9 ± 0,70**	3,3 ± 0,85**
Аллокин-альфа 10 мг	8,2 ± 1,52	4,5 ± 0,59**	3,4 ± 0,97**
Аллокин-альфа 0,1—10,0 мг	7,6 ± 0,82	4,7 ± 0,36**	3,4 ± 0,46**
Контроль 1	6,0 ± 0,59	6,3 ± 0,81	6,0 ± 0,94
Контроль 2	7,1 ± 1,00	5,3 ± 0,82**	6,0 ± 1,48

\*  $p \leq 0,05$ . \*\*  $p \leq 0,001$ .

*Примечание.* Контроль 1 — получали ежедневно ацикловир в течение 7 дней. Контроль 2 — получали ацикловир в течение 30 дней.

У пациентов контрольной группы базовая терапия АЦ в течение 30—45 дней вызывала снижение продолжительности только леченого рецидива, не оказывая влияния на следующий рецидив, а терапия в течение 1 нед. не влияла на длительность рецидивов.

Было установлено, что трехкратное введение всех трех доз аллокина-альфа (10,0 мг, 1,0 мг и 0,1 мг) приводило не только к статистически значимому уменьшению продолжительности рецидива, но и к снижению его тяжести, достоверному уменьшению продолжи-



тельности и тяжести следующего рецидива, увеличению продолжительности последующей ремиссии, уменьшению частоты последующих рецидивов.

Терапия аллокином-альфа вызвала значимое повышение функциональной активности ЕК, способствовала нормализации титров циркулирующего и спонтанно вырабатываемого ИФН, ИФН-ингибирующей активности сыворотки крови больных ГГ. При этом клиническая эффективность курса из трех инъекций аллокина-альфа была сопоставима с эффективностью терапии АЦ по оптимальной схеме в течение 7 или 30 дней.

Аллокин-альфа также продемонстрировал эффективность при двукратном и однократном введении. Курс из одной или двух инъекций аллокина-альфа приводил к статистически значимому снижению продолжительности леченого рецидива, снижению его тяжести и уменьшению продолжительности и частоты последующих рецидивов. Аллокин-альфа удобен в применении и хорошо переносился больными.

Опыт лечения 17 больных рецидивирующей ГВИ (10 больных РГГ и 7 ВИЧ-инфицированных пациентов с рецидивами герпеса) аллокином-альфа в дозе 1 мг в течение 3 дней подряд свидетельствует о высокой терапевтической эффективности препарата (Исаков В. А., Архипова Е. И., Азовцева О. В. [и др.], 2005). Параллельно с клиническим улучшением отмечено достоверное повышение функциональной активности ЕК. Препарат аллокин-альфа может быть рекомендован в качестве монотерапии либо как препарат выбора в комплексной терапии рецидивирующих форм ГВИ, в том числе ГГ. Показана эффективность аллокин-альфа в терапии ОГ (в том числе у ВИЧ-инфицированных), ОФГ, вирусных гепатитов В и С, ПВИ, гриппа, лямблиоза. Противопоказанием служит индивидуальная непереносимость. Препарат не рекомендуется применять в период беременности и лактации (на время лечения кормление грудью прекращают), а также у детей до 12 лет.

В наших исследованиях также была показана терапевтическая эффективность препарата аллокин-альфа при лечении больных ОГ (Корягин В. Н., Исаков В. А., Паин П. Ю., Азовцева О. В., 2009). Из 35 пациентов было сформировано 2 группы (средний возраст 70 лет):

1-я группа (Гр-1) — 20 больных, которые закончили курс комплексной терапии аллокином-альфа (подкожно инъекции по 1 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней) на фоне БТ (АЦ по 400 мг 5 раз в сутки в течение 8 дней, противовоспалительные, обезболивающие, симптоматические средства);

2-я группа (Гр-2, клинический контроль) — 15 пациентов, которые принимали АЦ по 400 мг 5 раз в сутки в течение 8 дней на фоне БТ (без аллокина-альфа). Диагноз ОГ ставили на основании анамнеза, характерных пустулезно-везикулезных элементов сыпи, неврологической симптоматики и клиники поражения органов зрения. Все исследования у большинства больных выполнены в динамике.

В Гр-1 ганглионеврит I ветви тройничного нерва диагностирован у 11 пациентов, причем в 50 % случаев констатировано поражение глаз с поступления в стационар (блефароконъюнктивит, иридоциклит, кератоиридоциклит). Пациенты Гр-2 имели симптомы ОФГ с поступления (60 % больных), в конце срока госпитализации клинические признаки поражения глаз регистрировались у 13 пациентов (86 %).

При анализе результатов терапии выявлено, что продолжительность болевого синдрома и ощущения жжения была достоверно короче у больных Гр-1. Период наличия везикулезно-пустулезной сыпи на коже был короче у больных Гр-1 и составил 15,6 дня, в Гр-2 — 16,8 дня, однако эти различия не достоверны. Достоверные различия выявлены в частоте возникновения осложнений ОГ в виде поражений глаз. У пациентов Гр-1 данное осложнение на фоне ганглионеврита I ветви тройничного нерва зарегистрировано с поступления у 50 % больных в отличие от 60 % в Гр-2 на фоне монотерапии АЦ, причем во время пребывания в стационаре признаки ОФГ были выявлены у 86 % пациентов данной группы ( $p < 0,05$ ). По-видимому, терапия АЦ не оказывала сдерживающего влияния на ОФГ, в то время как в Гр-1 не появилось новых больных с признаками поражения глаз. Кроме того, если выздоровление по офтальмологическому процессу в Гр-2 наступало в течение 14 дней, то при комплексной терапии АЦ + аллокин-альфа — через 11,1 дня.

После комплексной терапии (АЦ + аллокин-альфа) количество лимфоцитов в периферической крови увеличилось на 50 %, т. е. возросла иммунно-биологическая резистентность организма. Аллокин-альфа может быть рекомендован для практического применения как препарат выбора в комплексной терапии ОГ. Влияние аллокина-альфа на клиническое течение ОФГ требует дополнительного изучения.

**Амиксин** (ОАО «Фармстандарт») — первый отечественный пероральный индуктор всех типов эндогенных интерферонов, относится к низкомолекулярным синтетическим соединениям класса флуоренонов (Ершов Ф. И. [и др.], 1998). Индукторы ИФН обладают антитуморогенным, противовирусным, иммуномодулирующим и другими характерными для ИФН эффектами. Будучи поликлональным иммуномодулятором, амиксин вызывает синтез ИФН в Т-лимфоцитах, энтероцитах кишечника, гепатоцитах, гранулоцитах. Ди-

намика появления ИФН после введения амиксина характеризуется определенной последовательностью:

*кишечник (через 4–6 ч) → кровь и пегень (24 ч) → другие органы (легкие, селезенка, мозг) и ткани (48 ч).*

Амиксин проникает через гематоэнцефалический барьер и индуцирует синтез ИФН в клетках мозга. Важной особенностью амиксина является длительная циркуляция (до 8 нед.) терапевтической концентрации ИФН (50–100 ЕД/мл) в сыворотке крови после приема препарата по 1 таблетке (0,125 г) в неделю в течение 2 мес. Амиксин является модулятором иммунной системы, формирует гуморальный иммунный ответ, увеличивая продукцию IgM и IgG, восстанавливает соотношение CD4/CD8, устраняет иммуносупрессию. Многообразие биологической активности амиксина обусловлено сочетанием этиотропных, иммуномодулирующих и патогенетических эффектов. Он обладает прямым противовирусным действием за счет ингибирования трансляции вирусспецифических белков в инфицированных клетках, и репродукция вируса прекращается. Амиксин увеличивает синтез противовоспалительных цитокинов. Доказана хорошая совместимость амиксина с основными лекарственными препаратами (антибиотиками, противовирусными, антиоксидантными средствами, интерферонами). Препарат нетоксичен в терапевтических дозах.

Показана хорошая эффективность амиксина при лечении гриппа и ОРЗ, вирусных гепатитов и рассеянного склероза, урогенитально-го герпеса и хламидиоза.

Амиксин выпускается в таблетках по 0,125 г (дозировка 0,06 г — для детей с 7 лет), в терапевтических дозах нетоксичен и хорошо переносится. Амиксин повышает чувствительность клеток-мишеней к собственному ИФН, обладает пролонгированным действием. Препарат принимают после еды. С лечебной целью амиксин назначают по 0,125–0,250 г/сут (1–2 таблетки) в течение 2 дней, затем — по 0,125 г через 48 ч в течение 4 нед.

Курс лечения: грипп и другие ОРЗ — 1 нед., гепатит А — 2 нед.; гепатиты В, С — 3 нед., нейровирусные инфекции — 3–4 нед. При герпесе, ЦМВИ, хламидиозе и их сочетаниях — 4 нед. С профилактической целью амиксин принимают по 0,125 г 1 раз в неделю в течение 4 нед. Во время приема амиксина у отдельных больных возможны диспепсические явления, кратковременный озноб, повышенный общий тонус. Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости.

Амиксин показал высокую эффективность в терапии РГГ в двух открытых, контролируемых, наблюдательных пострегистрацион-

ных исследованиях. Под наблюдением находились 105 больных женщин РГГ. Локализация характерной для ГГ везикулезной сыпи была следующей: малые половые губы (43 %), большие половые губы (27,7 %), промежность (21,5 %), область клитора (4,6 %), область преддверия влагалища (3,2 %). 55 человек (основная группа) получали АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 4–5 дней в сочетании с амиксином по 250 мг 1 раз в сутки, 2 дня, затем по 125 мг через день на протяжении 4 нед. 50 больным (контрольная группа) был назначен только АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 4–5 дней.

Клиническая эффективность сочетанного применения АЦ + амиксин была выше, чем монотерапия АЦ. Так, субъективные симптомы ГГ (боль, зуд, жжение), признаки воспаления (отек, гиперемия) были короче на фоне сочетанного лечения с использованием амиксина по сравнению с монотерапией АЦ (табл. 132). По-видимому, этот эффект амиксина связан с его противовоспалительным и анальгезирующим действием. Сроки ремиссии были в 3 раза продолжительнее на фоне комплексной терапии с амиксином ( $p < 0,05$ ) по сравнению с монотерапией АЦ. Важно, что период вирусовыделения был короче на фоне лечения АЦ + амиксин, чем при лечении АЦ, причем предпочтительно, чтобы время циркуляции и выделения ВПГ было как можно короче. Это способствует уменьшению времени высокой эпидемиологической опасности пациента для половых партнеров, сокращению времени внеклеточного нахождения вирусов герпеса.

Таблица 132

**Частота симптомов генитального герпеса при лечении амиксином**

Показатели	Продолжительность симптомов (в днях) на фоне лечения	
	Амиксин + ацикловир ( $n = 25$ )	Ацикловир ( $n = 20$ )
Период вирусовыделения	1,8*	3,0*
Пузырьки, язвы, боли, зуд	3,6	4,0
Продолжительность рецидива	4,6*	5,8*
Сроки ремиссии (мес.)	5,2*	1,7*
Клиническая эффективность	24 больных (96 %)	18 больных (90 %)
Клиническое улучшение	1 больной (4 %)*	2 больных (10 %)*

\*  $p < 0,05$ .

Обозначения:  $n$  — число больных.

Интоксикация была более выражена при обильной локализации герпетической сыпи. Назначение АЦ + амиксин способствовало укорочению симптомов интоксикации и в целом сроков рецидива по сравнению с АЦ. Клиническая эффективность лечения комплексом АЦ + амиксин была выше, а клиническое улучшение достоверно реже, чем при монотерапии АЦ (см. табл. 132).

В группе больных, получавших АЦ в сочетании с амиксином (основная группа), после лечения отмечено достоверное увеличение показателей субпопуляций Т-лимфоцитов общих, Т-хелперов, а также ЕК по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими монотерапию АЦ. Это важно, так как именно состояние Т-клеточного звена иммунитета определяет во многом выздоровление от вирусной инфекции. Следует отметить, что после лечения амиксином показатели активности ЕК достигли нормы.

Принципиально важно изучение восстановления функциональной активности иммунокомпетентных клеток в процессе лечения. Часто врачи ориентируются лишь на количественные показатели Т-клеточного иммунитета и фагоцитарной активности, что не дает полного представления о резервных возможностях и функциональной способности иммуноцитов. В исследованиях показано, что комплексная терапия АЦ + амиксин по сравнению с монотерапией АЦ достоверно способствует восстановлению функциональной активности и резервного потенциала лимфоцитов в РБТЛ (спонтанная и КонА-индуцированная реакции).

Ранее уже указывалось, что амиксин способствует синтезу эндогенных интерферонов и обладает противовирусным действием. Сочетанное лечение рецидивов ГГ комплексом АЦ + амиксин в 2,57 раза повышало способность иммуноцитов к синтезу ИФН- $\alpha/\beta$  (до лечения —  $112,0 \pm 4,2$  МЕ/мл, после терапии —  $288,2 \pm 5,2$  МЕ/мл,  $p < 0,05$ ). Также достоверно восстанавливалась способность к индукции ИФН- $\gamma$  (до лечения —  $72,1 \pm 3,1$  МЕ/мл, после терапии —  $160,3 \pm 4,4$  МЕ/мл, т. е. увеличилась в 2,2 раза,  $p < 0,05$ ), его уровень повысился до нормы. Монотерапия АЦ сопровождалась незначительным подъемом синтеза ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$  (на 16 и 20 % соответственно), уровень которых оставался ниже нормы. Из 10 больных 2-й группы с РГГ в 7 случаях сохранялись низкие уровни ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$  до и после лечения АЦ (40—80 МЕ/мл).

В целом комплексная терапия (АЦ + амиксин) способствовала достоверно более частому восстановлению резервных возможностей организма синтезировать ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$  (у 24 чел. — 80 % и у 23 чел. — 76,6 % соответственно) по сравнению с монотерапией АЦ (у 13 чел. — 43,3 % и у 10 чел. — 33,3 % соответственно).

Положительная динамика иммунологических показателей коррелировала с улучшением клинической ситуации. Таким образом, комплексная терапия РГГ (АЦ + амиксин) высокоэффективна по сравнению с монотерапией АЦ: достигается стойкий клинический эффект, что коррелирует с повышением иммунобиологической резистентности организма. Амиксин рекомендуется для лечения и профилактики рецидивов ГГ.

Для лечения урогенитального хламидиоза, который часто сопутствует ГГ, применяется базовая схема применения амиксина: после еды по 0,125–0,250 г/сут (1–2 таблетки) в течение 2 дней, затем по 0,125 г через 48 ч в течение 4 нед. На 3-й день назначается клацид в дозе 0,5 г (на 1-й прием), затем через каждые 12 ч по 0,25 г в течение 10 дней. Клиническое и этиологическое излечение отмечено у 96 % комплексно пролеченных больных, а на фоне монотерапии клацидом этот показатель был 70 % (Ершов Ф. И. [и др.], 1998).

**Кагоцел** (ООО «Ниармедик плюс») — новый отечественный пероральный индуктор ИФН, который широко применяется для лечения и профилактики рецидивирующей ГИ (Долгих Т. И. [и др.], 2007; Масюкова С. А. [и др.], 2006; Оспельникова Т. П. [и др.], 2006). Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола.

Механизм действия кагоцела:

- вызывает синтез эндогенных ИФН- $\alpha/\beta$  с пиком активности через 24–48 ч, стимулирует продукцию физиологических количеств ИФН- $\gamma$  с последующей циркуляцией ИФН до 4–5 дней, что выгодно отличает кагоцел от других ИИ. Поэтому для профилактики рецидивов гриппа и ОРЗ, а также ГГ кагоцел назначают по 2 таблетки 1 раз в сутки 2 дня подряд, затем 5 дней перерыв. Курс составляет 7–8 нед.;

- регулирует выработку иммунокомпетентными клетками других цитокинов, обладающих иммуномодулирующим и иммуностимулирующим действием, принимающих участие в противовирусной защите. В частности, повышает активность НК-клеток, которая сохраняется 4–5 дней. Способен проникать через гематоэнцефалический барьер и применяется при лечении нейроинфекций;

- нерастворимый препарат, действующий на уровне тонкого кишечника (высокие концентрации ИФН уже через 4 ч после приема препарата), безопасен, нетоксичен, без побочных эффектов;

- подавляет репродукцию тога-, миксо- и пикорнавирусов, обладает выраженным радиопротективным действием, антибактериальными свойствами.

Экспериментально доказана прямая антигерпетическая активность, а также эффективность кагоцела в отношении мутантных штаммов ВПГ-1, ВПГ-2 и преодоление резистентности к АЦ и фосфоноуксусной кислоте (Галегов Г. А. [и др.], 2002). Указанные свойства обосновывают перспективность клинического применения препарата кагоцел для комбинированной терапии ГИ. Препарат разрешен для лечения взрослых и детей с 6 лет.

Важные результаты были получены в многоцентровом когортном открытом контролируемом исследовании препарата кагоцел при лечении больных генитальным и лабиальным герпесом (Долгих Т. И., Масюкова С. А., Петренко Л. А. [и др.], 2007). Наблюдались 146 больных с рецидивирующей ГИ: 63 мужчины и 83 женщины. 119 пациентов были в возрасте до 40 лет, 27 — старше 41 года. ГГ выявлен у 115 пациентов, лабиальный герпес — у 31 больного.

Длительность заболевания: до 5 лет — 49 % больных, 6–10 лет — 26 %, 11–15 лет — 14 %, 16–18 лет — 11 % больных. Частота рецидивов ГГ в год: 1–3 — у 16,5 % пациентов, 4–6 — у 22,5 %, более 6 рецидивов (тяжелое течение) — у 56,5 %, не установлено — у 4,5 % больных. Частота рецидивов лабиального герпеса в год: 1–3 — у 19,4 % пациентов, 4–6 — у 48,4 %, более 6 рецидивов (тяжелое течение) — у 22,6 %, не установлено — у 9,6 % больных.

Результаты обследования ПЦР: ВПГ-1 диагностирован у 20,5 % пациентов, ВПГ-2 — у 33,5 %, ВПГ-1 + ВПГ-2 — у 15,8 %, ВПГ без определения типа — у 12,3 %, отрицательный результат получен у 4,1 %, исследования не проводились — у 13,8 % больных.

Больные были разделены на 3 группы: 1-я группа получала только кагоцел (106 больных; из них мужчин — 48, женщин — 58), 2-я группа — кагоцел + АЦ (10 больных; из них мужчин — 4, женщин — 6), 3-я группа — только АЦ (30 больных; из них мужчин — 12; женщин — 18).

Пациентам 1-й группы при первичном эпизоде и рецидиве герпеса назначали кагоцел по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 5 дней. Больным 3-й группы при первичном эпизоде и рецидиве назначали АЦ по 1 таблетке 5 раз в сутки 5 дней. Пациенты 2-й группы получали сочетанную терапию кагоцел + АЦ по указанным схемам.

Выраженность клинических проявлений рецидива герпеса — боли, зуда, жжения, эпителизации эрозий, исчезновения характерных высыпаний — оценивали в баллах до лечения, на 5-й день и через 10 дней после его окончания. Оценка клинической эффективности лечения показала, что наилучшие результаты получены у больных 1-й и 2-й групп: исчезновение основных клинических проявлений рецидива герпеса отмечено на 5,6 и 3,2 дня соответственно, а в 3-й группе — на 6,4 дня. По данным клинических исследований, частота рецидивов у больных герпесом, получавших кагоцел в виде монотерапии, уменьшилась в 2 раза (период наблюдения — 6 мес. после лечения). Наблюдение в течение 1 года после лечения констатировало отсутствие рецидивов герпеса у больных 1-й, 2-й и 3-й групп в 22,2, 47,4 и 26,4 % случаев соответственно. Отмечались 1–2 рецидива герпеса чаще в 1-й и 2-й группах, а 3 рецидива — только в 1-й и 3-й группах, т. е. на фоне монотерапии кагоцелом и АЦ (табл. 133).



**Частота рецидивов герпеса в год после лечения**

Препараты	Частота рецидивов в год ( % )			
	0	1–2	3	Более 3
Кагоцел	22,2	49,9	27,9	0
Кагоцел + АЦ	47,4	52,6	0	0
АЦ	26,4	41,2	29,1	3,3

После приема кагоцела (монотерапия и комбинация со стандартной базисной терапией АЦ) нормализуется недостаточная продукция ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  у 80 и 86,7 % больных соответственно, а в контрольной группе — у 27 % ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в исследовании показаны достоверные преимущества кагоцела в лечении ГИ: доказана клиническая эффективность кагоцела как при монотерапии, так и в сочетании с АЦ, что дает наилучший эффект. Отмечены нормализация ИФН-статуса у пациентов с рецидивирующей ГИ, уменьшение в 2 раза частоты рецидивов герпеса, а также доступная цена препарата.

Под наблюдением в открытом контролируемом исследовании находились 45 больных женщин РГГ в возрасте 20–45 лет, частота рецидивов ГГ 5–6 раз в год (Исаков В. А. [и др.], 2011). Методом ПЦР ВПГ-1 диагностировали у 11 пациенток (25 %), а ВПГ-2 — у 33 больных (75 %). Определяли ИФН-статус и клинический анализ крови. В основной группе (25 больных) назначали кагоцел по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 5 дней (на курс 30 таблеток). В группе клинического контроля применяли таблетки АЦ по 0,2 г, орально — 5 раз в сутки в течение 5 дней. Выраженность клинических симптомов (боль, зуд и жжение, эпителизация эрозий) оценивали в баллах до лечения, на 5-й день терапии и через 10 дней после ее завершения. Показано, что в результате лечения кагоцелом клинические проявления завершались через 5,4 дня, после приема АЦ — через 6,5 дня. Прием кагоцела сопровождался повышением способности к синтезу эндогенного ИФН- $\alpha$  у 20 (80 %) больных и ИФН- $\gamma$  — у 21 (84 %) пациентки. Наблюдение в течение 6 мес. после лечения показало, что среди принимавших кагоцел у 5 (20 %) человек не отмечено рецидивов, у 12 (48 %) — было по 1–2 рецидива, и у 8 (32 %) — 3 рецидива, которые клинически протекали легче.

С. А. Масюкова [и др.] (2006) провели открытое контролируемое исследование эффективности кагоцела в терапии РГГ у 50 больных мужчин и женщин от 18 до 50 лет. Все пациенты имели характерные клинические проявления ГГ (пузырьковые или эрозивные высыпания в области гениталий, зуд, жжение). Лечение было начато не по-

уже 48 ч от момента появления высыпаний. Средняя продолжительность болезни составляла 3 года, частота рецидивов — не менее 6 раз в течение года. Больных трижды обследовали в динамике клинически и лабораторно (определение ИФН-статуса, клинического анализа крови, ПЦР-анализ на герпес). При верификации инфекции методом ПЦР у 11 (22 %) больных выявлен ВПГ-1, у 19 (38 %) — ВПГ-2, у 20 (40 %) — сочетанная инфекция, обусловленная ВПГ-1 и ВПГ-2 типов.

Пациентов разделили на 3 группы: 1-й группе (20 больным) назначили кагоцел в виде монотерапии по 2 таблетки (0,012 г) 3 раза в сутки 5 дней (на курс 30 таблеток). Пациенты 2-й группы (10 человек) получали кагоцел по той же схеме в комбинации с АЦ — по 1 таблетке (0,2 г) 5 раз в сутки 5 дней. Пациентам 3-й группы (20 больных) проводили монотерапию АЦ. При оценке терапевтической эффективности учитывались: продолжительность местных симптомов (боль, зуд, дискомфорт); время образования корочек и время достижения полного выздоровления. Пациенты наблюдались в течение 1 года после прекращения терапии (контрольные осмотры через 3, 6 и 12 мес.). В дальнейшем эффективность лечения оценивалась по разработанным для протокола исследования шкалам (в баллах), по частоте и длительности рецидивов.

На 10-е сутки после лечения показано, что наилучший результат получен в 1-й и 2-й группах больных ( $5,6 \pm 0,3$  и  $3,2 \pm 0,18$  соответственно), а не в 3-й группе ( $6,4 \pm 0,49$ , в баллах в среднем на 1 больного). Лечение кагоцелом способствовало сокращению сроков разрешения элементов, исчезновению зуда, локальных болей и снижению длительности рецидива. Таким образом, в работе показаны достоверные преимущества кагоцела в лечении ГИ: высокая клиническая эффективность как при монотерапии, так и в сочетании с базисной противовирусной терапией. Отмечены уменьшение в 2 раза частоты рецидивов ГГ, нормализация ИФН-статуса у пациентов с хронической рецидивирующей ГИ.

Убедительная клинико-иммунологическая эффективность кагоцела была также показана при лечении 30 больных РГГ, которые обратились за помощью не позже 48 ч от появления везикулезной сыпи (Оспельникова Т. П. [и др.], 2006). Частота рецидивов ГГ наблюдалась не менее 6 раз в год, продолжительность болезни — 3 года. Больные были разделены на 2 группы по 15 человек: пациентам 1-й группы назначали кагоцел по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 5 дней; пациентам 2-й группы назначали кагоцел по той же схеме в комбинации с АЦ (по 0,2 г 5 раз в сутки) и антиоксидантами. Клиническую эффективность кагоцела оценивали по первичным и вторичным критериям.

Перед началом лечения у 86,7 % больных 1-й группы и у 80 % пациентов 2-й группы выявили резкое снижение синтеза эндогенного ИФН- $\alpha$ , а также угнетение продукции ИФН- $\gamma$ . После терапии показатели синтеза ИФН- $\alpha$ / $\gamma$  нормализовались у 80 и 86,7 % пациентов обеих групп соответственно, а также достоверно уменьшились исходно повышенные титры сывороточного ИФН. При этом у 11 (73,3 %) больных 1-й и 12 (80 %) больных 2-й группы *in vitro* выявлялась чувствительность лейкоцитов к кагоцелу, которая сохранялась в течение всего периода лечения. Монотерапия кагоцелом способствовала сокращению длительности рецидива и периода реэпителизации с 5,3 до 3,0 дней, у 3 (20 %) больных были новые высыпания во время лечения, в 60 % случаев тяжесть рецидива уменьшилась. На фоне комбинированной терапии у пациентов 2-й группы отмечалось уменьшение длительности рецидива и периода реэпителизации с 5,4 до 3,5 дня, тяжести рецидива, свежих высыпаний не было. В течение 6 мес. наблюдения после окончания терапии у пациентов 1-й группы частота рецидивов уменьшилась почти в 2 раза, в 73 % случаев рецидивы протекали легче. Во 2-й группе больных у 87 % лиц зарегистрировано уменьшение частоты и тяжести рецидивов.

Известно, что нередко ГГ протекает совместно с хламидиозом, поэтому интересны первые результаты наших украинских коллег по успешному использованию кагоцела для лечения хронической хламидийной инфекции (ХИ) у 49 больных. В России такие исследования не проводились. Средний возраст больных ХИ составил  $26 \pm 5$  лет; всего 25 мужчин и 24 женщины. Давность заболевания от 5 мес. до 3 лет. У мужчин с хламидиозом был подострый уретрит, уретро-простатит; у женщин — цервицит и аднексит (Мавров Г. И. [и др.], 2006). Были сформированы основные группы: 1-я группа включала 26 больных ХИ, 2-я (группа сравнения) — 23 человека. Кагоцел назначали больным основной группы внутрь по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 5 дней (всего на курс — 30 таблеток). В качестве этиотропной терапии все больные получали джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки, 15 дней. При этом учитывались клиническая и микробиологическая эффективность лечения ХИ (разрешение клинических проявлений спустя 1 нед. и санация организма от *C. trachomatis* спустя 6 нед. после окончания лечения). Лабораторную диагностику и контроль излеченности проводили с помощью реакции ПИФ и ПЦР (тест-системы «Ниармедик плюс» и «Вектор-бест», Россия).

В основной группе больных ХИ сочетанное применение кагоцела и джозамицина показало хорошую переносимость этих препаратов, без побочных явлений. Клинический эффект (полное разреше-

ние клинических проявлений — боли, зуда, выделений из гениталий) отмечен у 25 ( $96,2 \pm 3,8$  %) больных. Незначительные клинические проявления сохранялись у одной пациентки. Микробиологическая излеченность была у всех 26 больных основной группы (100 %). У одного пациента были вновь обнаружены хламидии, но он отрицал половые контакты после лечения. В контрольной группе сравнения клинический и микробиологический эффекты были, соответственно, 21 ( $91,3 \pm 5,9$  %) и 22 ( $95,7 \pm 4,3$  %). Клинические и микробиологические результаты, выраженные в процентах, в основной группе выше, чем в группе сравнения, однако различия не достоверны. Авторы считают, что следует учесть небольшую выборку исследуемых больных с точки зрения статистики. В то же время сочетанное применение кагоцела с джозамицином при ХИ клинически обосновано (Мавров Г. И. [и др.], 2006).

В заключение необходимо отметить, что умеренная стоимость, хорошая переносимость препарата наряду с его клинко-иммунологической эффективностью (прямое противовирусное действие, повышение неспецифической и специфической резистентности организма) позволяют рекомендовать кагоцел для лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции.

**Ларифан** — первый препарат из группы двухспиральных вирусных РНК, обладающих интерферогенным свойством, доведенный до клинического использования (г. Рига, Латвия). Представляет собой двухспиральную РНК фага  $f_2$ . Первичные клинические испытания, в том числе и в нашей клинике, показали высокую терапевтическую эффективность ларифана.

В виде мази ларифан применяется при герпетических поражениях кожи и слизистых оболочек, в том числе и половых органов. Мазь наносится местно до 3 раз в сутки тонким слоем. При тяжелых формах РГИ с поражением слизистых оболочек, кожи и половых органов ларифан вводится подкожно в дозе 10 мг четырехкратно с интервалом в 3 дня в составе комплексной терапии. Наиболее эффективно начало лечения с первых дней появления острых признаков заболевания. Препарат обычно переносится хорошо. К сожалению, значительно повышается температура, в ряде случаев до фебрильных и даже гиперпиретических значений, что сдерживает применение препарата в клинике. Наиболее часто температура тела повышается после первых двух инъекций ларифана, но с каждой последующей инъекцией интенсивность реакции уменьшается.

**Неовир** — отечественный индуктор интерферонов, преимущественно  $\alpha$ -типа, который обладает противовирусной и противоопухолевой активностью. Препарат назначают для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, с целью коррекции им-

мунодефицитных состояний. Неовир используют для профилактики и лечения вирусных ОРЗ, ГИ, хламидиоза, микоплазмоза, уреоплазмоза, гонореи, вирусных гепатитов В и С. При лечении ГГ препарат назначают по 2 мл 12,5 % раствора внутримышечно на 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения. Возможны другие схемы применения неовира.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, хроническая почечная недостаточность II—III степени, гипериммунный вариант фульминантной формы острого вирусного гепатита, гломерулонефрит, системные заболевания соединительной ткани, ревматизм и любые аллергозы. Неовир совместим с другими лекарственными препаратами. Форма выпуска: ампулы по 2 мл 12,5 % раствора (250 мг) препарата.

**Протефлазид** (ООО «Геолик-Фарм», Украина) — новый препарат растительного происхождения с противовирусным и иммуномодулирующим действием (регистрационный номер: ЛСР-001432/07-090707). В состав протефлазида входят флавоноидные гликозиды, которые содержатся в диких злаках *Deshamsia caespitosa* (щучка дернистая) и *Calamagrostis epigeios* (вейник наземный), способные блокировать ДНК-полимеразную активность в инфицированных ВПГ клетках. Это приводит к снижению способности или полной блокаде репликации ВДНК и, как следствие, препятствует размножению ВПГ-1 и ВПГ-2. Одновременно протефлазид увеличивает продукцию эндогенных интерферонов- $\alpha/\gamma$ , стимулирует неспецифическую активность макрофагальной системы, а также обладает апоптозомодулирующей, антиоксидантной и церебропротекторной активностью, за счет чего значительно улучшает психическую и физическую работоспособность. Препарат хорошо переносится больными, сочетается с основными лекарственными формами. При пероральном применении препарат всасывается, в основном, в тонком отделе кишечника.

*Показания к применению протефлазида:*

— лечение и иммунопрофилактика герпесвирусных инфекций, обусловленных ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ, ВВО-ОГ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7 типов;

— лечение и иммунопрофилактика папилломавирусных инфекций (остроконечные кондиломы, вульгарные и плоские бородавки);

— лечение микст-инфекций урогенитального тракта (хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз);

— комплексное лечение серорезистентных форм сифилиса.

Протефлазид с успехом используется в комплексной терапии вирусных и бактериальных инфекций у беременных, для восстановления репродуктивной функции при невынашивании беременности с хроническими заболеваниями УГТ, в комплексной терапии иммунологического бесплодия (образование антиспермальных антител)

(Волошина Н. Н., 2006; Грищенко О. В. [и др.], 2005; Ермоленко Д. К., Исаков В. А., 2008; Нагорная В. Ф. [и др.], 2007; Резникова В. А., Феськова И. А., 2007; Пилипенко О. Н. [и др.], 2002; Ющук Н. Д. [и др.], 2008).

Протефлазид выпускается в виде капель во флаконах по 30 мл и 50 мл. Разрешен у детей с 12 лет и взрослых.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, повышенная чувствительность к компонентам препарата. При беременности применение допускается только в случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При назначении препарата в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

### **Рекомендуемые схемы применения протефлазида:**

*Острая вирусная инфекция (появившаяся впервые).*

Лечебная доза:

- по 5 капель 3 раза в сутки в течение 2 дней;
- по 10 капель 3 раза в сутки в течение 1–2 мес.

Поддерживающая доза:

- по 5 капель 3 раза в сутки (через день) в течение 1–2 мес.

*Хроническая вирусная инфекция вне обострения.*

Лечебная доза:

- по 3 капли 3 раза в сутки в течение 3 дней;
- по 5 капель 3 раза в сутки в течение 3 дней;
- по 7 капель 3 раза в сутки в течение 3 дней;
- по 8–10 капель 3 раза в сутки в течение 3 мес.

Поддерживающая доза:

- по 5 капель 3 раза в сутки (через день) в течение 2–4 мес.

*Хроническая вирусная инфекция с периодическими обострениями (стадия обострения).*

Лечебная доза:

- по 5 капель 3 раза в сутки в течение 2 дней;
- по 8 капель 3 раза в сутки в течение 2 дней;
- по 10 капель 3 раза в сутки в течение 3–4 мес.

Поддерживающая доза:

- по 7–8 капель 3 раза в сутки (через день) в течение 3–6 мес.

*Наружно* протефлазид используется на любой стадии внешних проявлений герпетической инфекции (пятно, пузырек, эрозия, корочка). Использование во время продромального периода приводит к предотвращению развития клинических симптомов заболевания.

Таким образом, применение протефлазида при лечении рецидивов ГГ способствует сокращению длительности высыпаний; нормализации иммунного статуса пациентов, увеличению межрецидивного периода.

*Оценка эффективности препарата протекфлазид в терапии РГГ.*

Пролечено 25 больных женщин от 20 до 35 лет со среднетяжелым течением РГГ (частота рецидивов 4–5 раз в год). Длительность заболевания от 2 до 5 лет. Диагноз ГГ подтвержден клинически и лабораторно (обследование мазков из влагалища, уретры методами ПИФ и ПЦР). Изучен иммунный и ИФН-статус в динамике (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Гавриш Н. А., Пайкачева Ю. М., 2008; 2009).

Протекфлазид назначали перорально в течение 4 нед. по схеме: 1-я неделя — по 5 капель (на кусочек сахара или хлеба) 3 раза в сутки после еды; 2–3-я недели — по 10 капель 3 раза в сутки; 4-я неделя — по 8 капель 3 раза в сутки. На фоне приема протекфлазида все пациентки отмечали уменьшение зуда и дискомфорта в местах высыпаний по сравнению со спонтанным течением рецидива с 5,3 суток, до 3,0 суток соответственно. Продолжительность боли до применения протекфлазида составила 3,4 суток, а на фоне терапии сократилась до 1,4 суток; интоксикация уменьшилась с 1,5 суток до 1,0 суток соответственно ( $p < 0,05$ ). Достоверно короче были стадия корочек и длительность обострения ГГ. Отмечено положительное влияние протекфлазида на течение основных стадий воспалительного процесса при РГГ. Аллергических реакций не было.

После одного курса протекфлазида у 8 больных (32 %) не было рецидивов ГГ в течение 1 года, у остальных обострения герпеса протекали клинически легче и были короче (8,7 и 6,4 дня соответственно). После лечения протекфлазидом на каждого больного в среднем приходилось 0,6 рецидива в год, что в 7,5 раза меньше по сравнению со спонтанным течением рецидива ( $p < 0,001$ ). Средние показатели продолжительности межрецидивного периода возросли с 81 до 228 дней, т. е. в 2,8 раза. Это соответствует «хорошей» оценке результатов лечения протекфлазидом. После курса лечения протекфлазидом у 23 больных (92 %) методом ПИФ вирусы герпеса не выявлялись в течение 6 мес. (сроки наблюдения).

Терапия протекфлазидом, наряду с положительной клинической динамикой у больных РГГ, способствовала нормализации титров циркулирующего в сыворотке крови и спонтанно вырабатываемого ИФН ( $p < 0,05$ ). Достоверно повышалась способность к продукции ИФН- $\alpha$  (на 46 %) и ИФН- $\gamma$  (на 51 %). В целом после приема протекфлазида недостаточная продукция ИФН- $\alpha$  нормализовалась у 20 больных (80 %) и ИФН- $\gamma$  — у 21 пациентки (86 %).

Таким образом, показана высокая клиническая эффективность протекфлазида при лечении рецидивов ГГ. Отмечена положительная динамика иммунологических показателей: нормализовался



ИФН-статус, активность цитотоксических лимфоцитов и НК-клеток. Умеренная стоимость, хорошая переносимость препарата наряду с его клинико-иммунологической эффективностью позволяют рекомендовать протекфлазид для лечения и профилактики РГТ (Исаков В. А. [и др.], 2009).

*Протекфлазид в комплексной терапии иммунологического бесплодия* (Резникова В. А., Феськова И. А., 2007). Обследовано 120 женщин с иммунологическим бесплодием. Повышенные титры IgA и IgG к *C. trachomatis* выявлены у 42 (35 %) пациенток, которых разделили на 2 группы для проведения иммунологического обследования, определения антиспермальных антител в шейке матки.

1-я группа — 22 женщины. Лечение — антибиотики, десенсибилизирующие препараты, протекфлазид.

2-я группа — 20 женщин. Лечение — антибиотики, десенсибилизирующие препараты.

Проведенный тест контакта спермы и цервикальной слизи в сутки предполагаемой овуляции у женщин обеих групп был отрицательным. Контрольное обследование проведено через 30 дней после завершения лечения.

*Результаты лечения протекфлазидом. Иммуномодулирующий эффект:*

- увеличение общего количества Т- и В-лимфоцитов;
- увеличение CD4-клеток;
- умеренное уменьшение CD8-клеток;
- нормализация сывороточных иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM;
- уменьшение содержания ЦИК.

*Проведение теста контакта спермы и цервикальной слизи:*

- 1-я группа — стал положительным у 18 из 22 женщин (87,8 %);
- 2-я группа — стал положительным у 6 из 20 женщин (30 %).

*Использование протекфлазида для восстановления репродуктивной функции при невынашивании беременности* (Пилипенко О. Н. [и др.], 2002). Обследовано 128 женщин с невынашиванием беременности и хроническими заболеваниями УГТ: хронический сальпингоофорит (79,2 %), хронический эндометрит (28,8 %), патология шейки матки (30,4 %). Этиология: 32,8 % — УГХ. Инфицированность — ВПГ, ЦМВ (IgG).

*Схема реабилитации женщин с невынашиванием беременности:*

- 1-я группа (50 женщин) — монотерапия антибиотиками;
- 2-я группа (53 женщины) — антибиотики + левамизол — по 150 мг 3 раза в неделю в течение 1 мес.
- 3-я группа (25 женщин) — антибиотики + протекфлазид (по схеме).

Капли протекфлазида, нанесенные на кусочек сахара (или хлеба), назначали по схеме:

1-я неделя — по 5 капель 3 раза в сутки;

2—3-я недели — по 10 капель 3 раза в сутки,

4-я неделя — по 8 капель 3 раза в сутки.

Протекфлазид применялся в комплексном лечении с традиционной антибактериальной терапией.

*Результаты лечения протекфлазидом.* Этиологическое излечение при УГХ наступило у 42,5 % женщин (1-я группа), у 83,9 % женщин (2-я группа) и у 97,2 % женщин (3-я группа, с протекфлазидом) соответственно. Рецидивы хронического аднексита отсутствовали у 39,3 %, 64,5 % и у 87,4 % женщин соответственно. У всех 25 женщин (100 %), пролеченных с протекфлазидом (3-я группа), наступила беременность, которая протекала без перинатальных потерь. Процент вынашивания в 1-й группе составил 82 %, как и во 2-й группе (81,8 %). Протекфлазид наиболее эффективен на начальных этапах восстановления репродуктивной функции (этап адекватного лечения хронического воспалительного процесса УГТ).

*Вместо заключения.* Регуляторами клеточного гомеостаза в организме являются ИФН, наделенные различными биологическими эффектами. Активная выработка эндогенного ИФН — залог устойчивости организма к возникновению заболеваний и к быстрой локализации очага инфекции, в то время как сниженный иммунный статус и развивающийся на фоне заболеваний иммунодефицит препятствует выработке ИФН в организме. Циклоферон дает начало цепочке:

*индукция → продукция → действие → эффект.*

В этой связи представляется весьма перспективным применение альтернативного подхода к лечению многих заболеваний, при которых ИФН оказывает протективный эффект.

Значительный опыт накоплен по использованию низкомолекулярного индуктора интерферона — циклоферона (НТТФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия). Для внутримышечного введения использовали 2 мл 12,5 % раствора циклоферона 1 раз в сутки (либо по 2—3 таблетки) на 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й день курса лечения (монотерапия либо в сочетании с противовирусными средствами). Клиническая эффективность лечения ГИ зарегистрирована в 88 % случаев, а клиническое улучшение — в 10 %. Применение ЦФ способствовало наступлению стойкой клинко-иммунологической ремиссии. Пользуется успехом лЦФ для лечения герпетических поражений кожи и слизистых оболочек различной локализации.

Необходимо отметить, что в остром периоде (при рецидиве) мы с большой осторожностью относимся к применению препаратов гормонов тимуса (тимозин, тималин, тимоген и др.). Назначение этих средств может сопровождаться развитием иммуносупрессии, и в части случаев при использовании тимогена у больных ГИ мы наблюдали феномен «Т-супрессорного провала», т. е. резкого снижения числа CD8<sup>+</sup> лимфоцитов через 2 нед. после окончания лечения, что коррелировало с клиническим ухудшением. По-видимому, развитие толерантности к интерферонам можно объяснить следующим образом — индукция высоких количеств ИФН приводит, как правило, к значительному нарастанию уровня его антагонистов — стероидов, которые, угнетая лимфоциты, препятствуют новым индукциям. Организм остается толерантным не только к индуктору, но и к другим агентам как вирусной, так и бактериальной природы. Но система стремится к равновесию, и под влиянием других лимфокинов уровень стероидов и других антагонистов снижается до физиологической нормы, активность лимфоцитов восстанавливается (Габер В. К., 1991).

В клинической практике широко используются отечественные индукторы ИФН — амиксин, изопринозин, кагоцел, полудан, мегасин, ридостин, неовир, циклоферон, аллокин-альфа, протекфлазид и др. Применение этой группы препаратов обусловлено наличием у них бифункциональных свойств — противовирусной и иммуномодулирующей активности. Многолетний отечественный опыт клинического применения индукторов ИФН доказал их высокую лечебную и профилактическую эффективность. Индукторы ИФН сочетаются с основными лекарственными формами, хорошо переносятся больными, высокоэффективны при местном и системном применении в качестве монотерапии и в комбинации с противовирусными химиопрепаратами, ИФН и вакцинами, усиливая и пролонгируя терапевтический эффект.

С особой гордостью хочется отметить огромный вклад в развитие учения об интерферонах и их индукторах советской и российской научных школ во главе с академиком РАМН, профессором, руководителем отдела интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН **Феликсом Ивановичем Ершовым**, который создал и успешно развивает это научное направление более 40 лет.

Сегодня нет сомнения в том, что индукторы ИФН — это новое современное поколение препаратов, которые доказали свою высокую эффективность в лечении и профилактике инфекционных и соматических заболеваний.

## Литература

Архипов Г. С., Исаков В. А., Архипова Е. И. Социальная значимость распространения герпеса и ВИЧ-инфекции. Современные подходы к профилактике и лечению // Матер. научной сессии ННЦ СЗО РАМН : сб. научн. трудов. — В. Новгород : Медицина, 2003. — Т. 2. — С. 66–76.

Аспель Ю. В., Алексеева Л. Е., Исаков В. А. [и др.]. Циклоферон (таблетированная форма) в клинической практике / под ред. М. Г. Романцева, Ю. В. Аспеля. — СПб. : Тактик-Студио, 2001. — 153 с.

Баринский И. Ф. [и др.]. Герпес. — М. : Медицина, 1986. — 206 с.

Волгек И. В., Петров А. С., Алехина Т. М. Возможности персонализированной иммунопрофилактики в группе часто и длительно болеющих детей с использованием иммуноотропных препаратов // Terra Medica. — 2008. — № 2 (52). — С. 13–16.

Галегов Г. А., Наровлянский А. Н., Сарымсаков А. А. [и др.]. Действие препарата кагоцел на репродукцию вируса герпеса // Вопр. вирусол. — 2002. — № 4. — С. 42–44.

Долгих Т. И., Масюкова С. А., Петренко Л. А. [и др.]. Эффективность и переносимость препарата кагоцел при лечении герпетической инфекции // Медлайн-экспресс. — 2007. — № 2 (191). — С. 34–36.

Ершов Ф. И., Исаков В. А., Беккер Г. П. [и др.]. Применение аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций : руководство для врачей. — СПб. : СпецЛит, 2008. — 115 с.

Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 356 с.

Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях : руководство для врачей. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 363 с.

Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 303 с.

Исаков В. А., Архипов Г. С., Аспель Ю. В. [и др.]. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза : руководство для врачей. — В. Новгород; Санкт-Петербург : Аполлон, 1999. — 150 с.

Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса : руководство для врачей. — СПб. : Лань, 1998. — 205 с.

Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Ермоленко Е. И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции // Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В. А. Аковбяна, В. И. Прохоренкова, Е. В. Соколовского : учебное пособие для системы послевузовского профобразования врачей. — М. : Медиа Сфера, 2007. — С. 448–513.

Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Коваленко А. Л. [и др.]. Использование циклоферона в терапии рецидивирующего простого герпеса // Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил. : Герпес. — 2010. — № 1. — С. 18–23.

Исаков В. А., Ковалевский А. М. Линимент циклоферона в стоматологии : методические рекомендации. — СПб. : Тактик-Студио, 2003. — 23 с.

Исаков В. А., Сельков С. А., Мошетьева Л. К. [и др.]. Современная терапия герпесвирусных инфекций : руководство для врачей. — СПб. — М. : Тактик-Студио, 2004. — 167 с.

Клиническое применение протекфлазида при герпесвирусных инфекциях : рекомендации для врачей (инфекционистов, дерматовенерологов, неврологов). — Тула : МЕДпресс, 2010. — 18 с.

Коломиец А. Г. [и др.]. Генерализованная герпетическая инфекция. — Минск : Навука і тэхніка, 1992. — 350 с.

Линимент циклоферона в практической медицине : методические рекомендации / под ред проф. В. А. Исакова. — СПб. : Тактик-Студио, 2003. — 40 с.

Линимент циклоферона (меглумина акридоначетат) в клинической практике. Клинические рекомендации для врачей / сост. Л. Л. Лазаренко. — СПб. : Тактик-Студио, 2007. — 78 с.

Мавров Г. И., Калужная Л. Д., Чинов Г. П. [и др.]. Индукция эндогенных интерферонов в комплексном лечении больных генитальным герпесом и хламидиозом // Український журнал дерматології, венерології, косметології (Київ). — № 1(4). — 2006. — С. 75—79.

Масюкова С. А., Гладько В. В., Устинов М. В. [и др.]. Кагоцел в лечении генитального герпеса // Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил. : Герпес. — 2006. — № 2. — С. 48—52.

Опыт применения нового противовирусного препарата протекфлазид на территории Российской Федерации : рекомендации для врачей. — Москва; Санкт-Петербург : МЕДпресс, — 2009. — 44 с.

Пилипенко О. Н., Железная А. А., Борисова Я. Ю. [и др.]. Восстановление репродуктивной функции при невынашивании беременности // Иммунология и аллергология. — 2002. — № 3. — С. 63.

Романцов М. Г. Индукторы интерферона: противовирусное и иммуномодулирующее действие // Врач. — 2004. — № 3. — С. 56—57.

Романцов М. Г., Шульдякова О. Г., Коваленко А. Л. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: опыт применения метилглюкамина акридоначетата в педиатрической практике // Фундаментальные исследования. — 2004. — № 1. — С. 29—33.

Самгин М. А., Халдин А. А. Простой герпес (дерматологические аспекты). — М. : МЕДпресс-информ, 2002. — 160 с.

Сельков С. А., Павлов О. В., Коваленко А. Л. Эффективность таблетированной (кишечнорастворимой) формы циклоферона в терапии герпетической инфекции // Лечащий врач. — 2000. — Вып. 1. — С. 56—59.

Федотов В. П., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии : пособие для врачей. — СПб. : Тактик-Студио. — 2005. — 78 с.

Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты : руководство для врачей. — СПб. : Полисан, 1998. — 112 с.

Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления об иммуномодуляторах // Врач. — 2003. — № 11. — С. 41—45.

Халдин А. А., Комратова О. Н., Гетия Т. Б. Возможности индивидуально-го назначения индукторов интерферона при вторичной профилактике рецидивов простого герпеса (клинико-иммунологическое исследование) // Вестник последипломного медицинского образования. — 2009. — № 1. — С. 2—4.

Халдин А. А., Комратова О. Н., Гетия Т. Б. Иммунная профилактика простого герпеса: от стандарта к индивидуальному подходу // Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил. : Герпес. — 2008. — № 2. — С. 20–22.

Циклоферон в клинической практике : методические рекомендации для врачей / ред. В. А. Исаков. — СПб. : Тактик-Студио, 2002. — 48 с.

Ширинский В. С., Старостина Н. М., Сенникова Ю. А. [и др.]. Проблемы иммуностимулирующей терапии с позиций доказательной медицины // Мед. иммунология. — 2000. — Т. 2. — № 1. — С. 17–24.

Шульженко А. Е., Зуйкова И. Н. Цитокиновая система в иммунопатогенезе рецидивирующей герпетической инфекции и пути коррекции // Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил. : Герпес. — 2009. — № 1. — С. 17–23.

Эффективность применения линимента 5 % циклоферона при пародонтитах : информационное письмо для врачей. — М. — СПб. : Тактик-Студио, 2004. — 16 с.

## Глава 13

### ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГЕРПЕСА

Терапия больных РГИ представляет определенные трудности в связи с многообразием клинических форм заболевания, пожизненной персистенцией вирусов герпеса, значительной стоимостью эффективных противовирусных средств, наличием спорных вопросов в понимании отдельных звеньев патогенеза болезни. Нередко противовирусные ХП надежно обрывают рецидив герпеса, подавляют репродукцию внеклеточно расположенного ВПГ, но не влияют на вирусы в невральных ганглиях и не снижают частоту рецидивов (Баринский И. Ф., 2004). При повторном использовании противовирусных средств возможно развитие резистентности к базовому ХП, особенно у лиц со сниженным иммунитетом.

Важным этапом лечения и профилактики РГИ является использование специфических герпетических вакцин (ГВЦ). Цель вакцинации — активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма. Вакцины чаще используют в период клинико-иммунологической ремиссии. Редко начинают вакцинацию (совместно с индукторами интерферона) в начальный период рецидива (Потекаев Н. С. [и др.], 1992).

В разных странах мира применяют живые, инактивированные (цельновирионные и субъединичные) и рекомбинантные вакцины (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; 2004; 2010; Жданов В. М. [и др.], 1983; Исаков В. А. [и др.], 1999; 2002; 2004; Каспаров А. А. [и др.],

1982; 2004; Новицкий В. А. [и др.], 1987; Семенова Т. Б. [и др.], 1985; Семенова Т. Б. 2004; Шишкин М. К. [и др.], 2005; Bergman P. W., 1983; Dundarov S. [et al.], 1990; Kit S. [et al.], 1985; Kitagawa K., 1973; Scriba M., 1982; Skinner G. R. B. [et al.], 1982). За последние 40 лет 24 коллектива врачей из пяти европейских стран применили 12 модификаций таких вакцин на десятках тысяч больных с рецидивирующими ГВИ (Исаков В. А. [и др.], 1999; Хахалин Л. Н. [и др.], 1997).

Живые ГВЦ индуцируют активный и длительный иммунитет, широкий спектр защитных реакций (Бочаров А. Ф. [и др.], 1982; Woodman C. B. J. [et al.], 1983). Однако выявленная онкогенность ВПГ, отсутствие простых и надежных маркеров ее обнаружения и удаления онкогена из ДНК вируса не позволяют использовать живые вакцины при лечении ГИ у человека.

Разработка инаktivированных герпетических вакцин (ИГВ) началась в 1921 г. В США использовались ИГВ, созданные из штаммов ВПГ-1, выращенного в культуре почек кролика. В конце 1960-х гг. в Западной Европе применялись ИГВ Lupidon H (ВПГ-1) и Lupidon G (ВПГ-2), последняя оказалась эффективной в 85 % случаев при лечении ГГ (Kitagawa K., 1973). В связи с широким распространением ВПГ-1 среди населения считали целесообразным применение вакцинации с целью лечения и иммунокоррекции.

Учеными НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского в 60-е годы прошлого столетия была создана первая в мире ИГВ против ВПГ-1 и ВПГ-2 типов, которая используется в лечебной практике с 1985 г. и обладает хорошим терапевтическим эффектом (Санкт-Петербургский институт вакцин и сывороток, СПБИВС). К настоящему времени, кроме базовой, разработано несколько схем вакцинации (Шишкин М. К., Исаков В. А., Ермоленко Д. К. [и др.], 2005):

1. При офтальмогерпесе вакцинацию проводят в соответствии с методическими рекомендациями «Диагностическое и лечебное применение противогерпетической поливакцины у больных офтальмогерпесом», утвержденными Главным управлением лечебно-профилактической помощи Минздрава СССР 02.09.1984 г.

2. Центральным научно-исследовательским кожно-венерологическим институтом МЗ РФ (1990) предложена следующая схема лечения — герпетическую вакцину вводят по 0,2 мл во внутреннюю поверхность предплечья 1 раз в неделю, курс 5 инъекций. Ревакцинация проводится каждые 6—8 мес. по той же схеме.

3. Если рецидив ГИ возник в период ремиссии, то рекомендуют аллергометрическую методику противорецидивного лечения (Коломиец А. Г., 1988). При этом одномоментно внутрикожно вводят герпетическую вакцину в 5 точек внутренней поверхности предплечья



(на расстоянии 5–6 см) в объеме 0,2 мл (разведенная 1 : 1000–1 : 100–1 : 10 – цельная) и стерильного физиологического раствора (контроль). Реакцию немедленного типа учитывают через 20 мин после введения вакцины, а замедленного типа – через 24 и 48 ч. Внутрикожную пробу считают положительной при наличии разницы в 5 мм и более между максимальными размерами зоны гиперемии кожи в местах введения герпетического и контрольного антигенов. Вакцинацию проводят пороговыми разведениями вакцины (наибольшее разведение, которое обуславливает положительную внутрикожную пробу), начиная с 0,1 мл, постепенно переходят на следующие разведения вакцины (0,2–0,4–0,8 мл), а затем на цельную вакцину в объеме 0,01–0,1 и 0,02–0,2 мл с интервалом в 2–3 дня.

4. В. М. Гранитов (2001) рекомендует вводить герпетическую вакцину по 0,2 мл через 2–3 дня, курс 10 инъекций. Появление герпетических высыпаний в период вакцинотерапии не является противопоказанием для дальнейшего лечения. В этом случае необходимо увеличить промежутки между инъекциями до 5–10 дней. Каждые 6–8 мес. проводится ревакцинация из 5 инъекций с частотой 1 раз в неделю, необходимо 3–5 таких курсов.

5. В случае часто рецидивирующего герпеса (рецидивы 1 раз в месяц и чаще) на фоне иммунодефицитных состояний вакцинация начинается после завершения иммунокоррекции 1 раз в 7–14 дней в количестве 5 инъекций с ревакцинациями 1 раз в 6–8 мес. (Панкратов В. Г. [и др.] 2001).

Снижение качества жизни, угнетение основных защитных реакций у больных рецидивирующим герпесом и, как следствие, ухудшение здоровья населения в последние годы привело к снижению эффективности вакцинации. Так, применение вакцинотерапии по базовой методике у больных с РГГ в период стойкой ремиссии сопровождалось активацией инфекционного процесса у 51,3 % пациентов, у 28,9 % отмечено лишь снижение тяжести объективных и субъективных проявлений рецидива ГИ и удлинение ремиссии. Лишь у 19,8 % больных получены хорошие результаты (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 2002).

Т. Б. Семенова (2004) использовала стандартную ГВЦ по базовой схеме у двух групп больных ГГ: в 1-й группе ГВЦ вводили 1 раз в 4 дня, а во 2-й – 1 раз в 20 дней. После лечения у больных 1-й группы отмечалась негативная иммунологическая динамика, более редкое введение вакцины позволило избежать ее супрессивного действия. В целом, в результате вакцинотерапии происходит стимуляция функциональной активности иммунокомпетентных клеток. В то же время использованная вакцина не оказывает достаточного стимулиру-

рующего влияния на клеточный иммунитет больных с часто рецидивирующими и осложненными формами ПГ. Следует напомнить, что именно состояние Т-клеточного звена иммунитета во многом определяет характер, течение и исход рецидивирующего герпеса.

Заслуживает внимания сообщение из Англии об итогах клинических испытаний вакцины *Simplirix* против ВПГ-2 у женщин с часто рецидивирующим ГГ (Национальный институт исследования аллергий и инфекций — National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), 2010). До клинических испытаний было известно, что вакцина имеет серьезные ограничения, но все-таки может оказывать эффект у женщин, которые на момент испытаний не были инфицированы ВПГ-1. Возможно, иммунитет против ВПГ-1 обеспечивает некоторую протекцию против ВПГ-2, что в итоге могло завуалировать собственный эффект от вакцины против ВПГ-2. Такой вывод сделан после того, как было показано, что вакцина в 70 % случаев эффективна у ВПГ-1-негативных женщин. На основании этого исследовательский центр вакцин американского Национального института исследования аллергий и инфекций (NIAID) решил инвестировать 27,6 млн долларов США в масштабное клиническое испытание, включив в него ВПГ-1 и ВПГ-2-негативных женщин. Считали, что вакцина будет активировать гуморальный иммунитет, таким образом оказывая профилактический эффект. После 8 лет исследований вакцины *Simplirix* на 8323 женщинах с РГГ (возраст 18–30 лет) в США и Канаде не получено позитивного результата. Пока исследователи ищут объяснения полученным результатам, многие из них констатируют снижение интереса к вакцине против ВПГ-2 в деловых кругах фармкомпаний.

### **Опыт использования герпетической вакцины «Герповакс».**

В 1994 г. на предприятии Санкт-Петербургского НИИ вакцин и сывороток освоено производство герпетической культуральной сухой ИГВ, которая выпускается по усовершенствованной технологии и имеет коммерческое название «Герповакс» (Шитикова Г. С., Абросимова Ю. Ю., Андрианова Л. В., 2010). Вакцину «Герповакс» готовят на основе репродуктивных и иммунологически компетентных штаммов ВПГ (ВПГ-1) (штамм УС) и ВПГ-2 (штамм ВН) антигенных типов, предоставленных профессором И. Ф. Баринским.

Субстратом для получения вакцины служит первичная культура клеток куриных фибробластов. Разработаны условия повышения репродуктивной активности посевных штаммов ВПГ, очистки вакцины и стабилизации полуфабрикатов. Инактивацию герпетической вакцины проводят формалином, который улетучивается в процессе лиофилизации. Вакцина «Герповакс» очищена от балластных белков, не содержит человеческого альбумина, что, по мнению авторов,

обеспечивает снижение токсичности и аллергических потенций вакцины. Базовая схема вакцинации ИГВ: 0,2 мл вакцины вводят внутримышечно в сгибательную поверхность предплечья. Цикл вакцинации состоит из 5 инъекций, которые проводятся с интервалом в 4 дня. Основной курс включает 2 цикла с 10-дневным перерывом между ними. Для стойкого профилактического эффекта необходимо проведение повторных курсов вакцинации через 3—6—12 мес. (Баринский И. Ф. [и др.], 1986). Терапевтическое действие культуральной ИГВ «Герповакс» было подтверждено в процессе выборочного наблюдения и комплексного лечения больных, страдавших различными формами рецидивирующей ГИ.

Всего под наблюдением находился 2391 больной. Более всего клинические проявления герпеса имели место у лиц в возрасте от 28 до 45 лет, а преобладающей формой инфекции был ГГ, которым страдали 44 % наблюдаемых больных. Из числа обратившихся за врачебной помощью несколько меньше было лиц с лабиальным герпесом (35 %), офтальмогерпесом, кожными высыпаниями и другими формами ГИ. Лечение больных было комплексным и направленным на увеличение длительности ремиссии. Этого достигали применением для лечения ХП, иммуномодуляторов, поливитаминов, препаратов ИФН и использованием инфракрасного лазера. Через 2 нед. после перехода болезни в стадию ремиссии начинали лечение ГВЦ в соответствии с инструкцией по применению. Оценка эффективности лечения определяли по уменьшению клинических проявлений ГИ и отсутствию вирусного антигена ВПГ в анализах от больных по данным ПЦР через 3, 6 и 12 мес. после проведенной терапии. Суммируя опыт лечения больных ГИ за 10 лет наблюдения, следует отметить, что эффективность ремиссии продолжительностью 1,5—3 года достигается в 85 % случаев при комплексной терапии с использованием ГВЦ. Полученные результаты позволяют считать возможным успешное лечение герпеса с применением специфической противогерпетической вакцины (Шитикова Г. С., Абрисимова Ю. Ю., Андрианова Л. В., 2010).

Необходима дальнейшая разработка новых, более эффективных схем вакцинации, которые, с одной стороны, не должны приводить к активации ГИ, с другой — должны быть просты и удобны к применению в амбулаторных условиях. Одна из таких схем предложена авторами (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Шишкин М. К., 2002).

Под наблюдением находилось 90 больных часто рецидивирующим ГГ. Женщины в возрасте 23—38 лет имели по 10—12 рецидивов ГГ в год, длительность болезни составляла от 1,5 до 6 лет. Рецидивы чаще возникали во время или после месячных. Герпетическая сыпь чаще локализовалась на больших половых губах

(46,7 %) и в области промежности (26,7 %), реже — в области преддверия влагалища (17,8 %) и малых половых губ (8,8 %). Вакциноterapia начиналась спустя 2 нед. после окончания рецидива под тщательным клинико-иммунологическим контролем. В работе использовали противогерпетическую культуральную сухую ИГВ «Герповакс» (СПб ИВС) по авторской методике (Шишкин М. К., Исаков В. А., Ермоленко Д. К. [и др.], 2005). Готовили рабочее разведение (1 : 10—1 : 10000), затем 0,2 мл вакцины вводили асептично внутривенно во внутреннюю поверхность предплечья, начиная с разведения 1 : 10000 и 1 : 1000. Через 24 ч после введения учитывали местную реакцию: рабочим разведением считали то, после введения которого появлялась зона гиперемии от 5 до 15 мм. Вакцинацию начинали через 72 ч и более, цикл состоял из 5 инъекций с интервалом 1—2 нед. Через 2—4 нед. такой цикл вакцинации повторяли.

Результаты вакцинотерапии считались хорошими (62,2 % вакцинированных), если в течение 6 мес. после вакцинации не было рецидивов ГГ, удовлетворительными (29 % вакцинированных), если за этот же период было не более 2 рецидивов (сроки ремиссии увеличались в 3—3,5 раза) и неудовлетворительными (8,8 % вакцинированных) при неизменной частоте и клинической картине рецидивов.

Таким образом, клиническая эффективность предложенной схемы вакцинотерапии больных с часто РГГ составила 91,2 %. Улучшались иммунологические показатели вакцинированных: достоверно увеличивалось содержание ЕК (CD16<sup>+</sup> клеток), увеличивалась функциональная активность лимфоцитов периферической крови в РБТЛ (спонтанная и индуцированная фитогемагглютинация), восстанавливалась способность лейкоцитов синтезировать эндогенные ИФН- $\alpha/\beta$ , обладающие выраженной противовирусной активностью.

В Болгарии изготовили культуральную ИГВ, убитую формалином (Андонов П. [и др.], 1979). Вакцина оказывала иммуномодулирующий эффект, стимулировала активность Т-клеточного звена иммунитета и (в меньшей степени) активность макрофагов. Значительное улучшение после курса ИГВ (5 внутривенных инъекций с интервалом 7 дней) отмечено при лечении ГГ у 73—93 % больных. Выявлен синергидный эффект при использовании болгарской вакцины в сочетании с лазеротерапией.

Авторы данного руководства и другие исследователи (Голубев Д. Б., Дундаров С., Семенова Т. Б., 1992) также использовали болгарскую сухую моновалентную герпетическую ИГВ (ВПГ-1 и ВПГ-2). Была показана ее более высокая эффективность в сравнительных испытаниях с вакциной, производившейся ранее ИВС г. Одессы. Схема вакцинации (Исаков В. А. [и др.], 1990) включала 6 инъекций

с интервалом в 20 дней. После 1 года наблюдений значительное улучшение отмечено у 83 % вакцинированных одесской дивакциной (ВПГ-1 и ВПГ-2), у 87 % — после применения болгарской герпетической вакцины ВПГ-1 и у 90 % лиц с ГГ, иммунизированных болгарской вакциной ВПГ-2.

Имеются данные о том, что с соответствующим адъювантом рекомбинантные вакцины против ВПГ вызывают хороший гуморальный и клеточно-опосредованный иммунитет у серонегативных людей. Эффективность лечебной иммунизации серопозитивных больных с целью уменьшения частоты рецидивов ГИ имеет не столь однозначную оценку. Так, завершённые исследования по апробации рекомбинантной ВПГ-2 gpD вакцины у больных ГГ показали небольшой, но достоверный эффект в уменьшении частоты рецидивов ГИ (Straus S. T. [et al.], 1994).

Считаются перспективными разработки ГВЦ на основе создания искусственных мутантов штаммов ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ, из генома которых удален ген инфекционности (gH-ген) при сохранении генов, которые кодируют иммуногенные gB и gD. Другой группой фирм предложена субъединичная вакцина против ВПГ, рекомендованная для использования у серонегативных лиц, что ограничивает ее применение.

В настоящее время в мире разрабатываются и испытываются различные ГВЦ, в основном рекомбинантные (Rollinson E., 1998). Пептидные вакцины могут быть индивидуализированы с типом главного комплекса тканевой совместимости (МНС) пациентов и поэтому, на наш взгляд, могут быть наиболее перспективны. В ближайшее время ожидается появление целого ряда пептидных и ДНК-опосредованных противогерпетических вакцин. По-видимому, наиболее эффективным может быть сочетанное применение ГВЦ с интерферонами и индукторами интерферонов, а также специфическими иммуноглобулинами (см. главу 12).

**В 2003 г. сотрудники ЗАО «Фирма «Витафарма»» (Москва)** освоили производство и внедрили в медицинскую практику новую вакцину против простого герпеса «Витагерпавак», впервые разработанную в России (в мировой практике подобного рода вакцин нет). Вакцина «Витагерпавак» представляет собой лиофилизированный инактивированный антиген вируса ПГ типов 1 и 2, выращенного на перевиваемой линии клеток почек зеленой мартышки — *Vero B*, разрешенных ВОЗ в качестве субстрата для производства вирусных вакцин. В состав вакцины также входят: стабилизатор — сахароза, в конечной концентрации 75 мг/мл и желатоза, в конечной концентрации 10 мг/мл, остаточный формальдегид (инактиватор вируса), не более 200 мкг/мл, следы антибиотика гентамицина сульфата, не бо-

лее 40 мкг/мл. Лиофилизированная вакцина представляет собой аморфную массу цветом от желтого до розового, гигроскопичную. Выпускается во флаконах по 0,3 мл, предназначена для внутрикожного введения (1 прививочная доза — 0,2 мл), в упаковке — 5 флаконов и инструкция по применению. Срок годности — 2 года. Вакцина с истекшим сроком годности использованию не подлежит. Вакцина стерильна, нетоксична, не пирогенна и безопасна.

Транспортировка и хранение осуществляются в соответствии с Санитарными правилами (СП 3.3.2.1248—03 «Условия транспортирования и хранения медицинских иммунобиологических препаратов») при температуре от 2 до 8 °С. При использовании вакцины следует руководствоваться инструкцией по ее применению.

Инъекции вакцины «Витагерпавак» хорошо переносятся больными. Вакцину применяют не ранее, чем через 5 дней после исчезновения клинических симптомов ГИ. Препарат вводят внутрикожно в область внутренней поверхности предплечья в разовой дозе 0,2 мл.

*Иммуногенность.* Вакцинация хронически инфицированных ВПГ людей сопровождается усилением в 3—4 раза специфических реакций Т-клеточного иммунитета (РБТЛ), реакции задержки миграции лимфоцитов (РЗМЛ), тогда как высокий уровень В-клеточных реакций (титр антител, выявляемый в реакциях нейтрализации и связывания комплемента) остаются неизменными. 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 НК-клеток и прекращению вирусемии.

Непосредственно после вакцинации и в отдаленные сроки (6 мес. после вакцинации) у обследованных методом ПЦР больных вирусемию не обнаруживали, а при использовании МФА ее выявляли в лейкоцитах крови в 6 из 50 случаев.

У больных офтальмогерпесом проведение 2 курсов вакцинации в год способствовало повышению уровня IgA в слезной жидкости и не влияло на уровень специфических IgM и IgG в сыворотке крови.

Вакцина «Витагерпавак» уже при первой вакцинации дает значительный иммунокорректирующий эффект, снижая степень иммунных расстройств с 3-й и 2-й степени до 1-й. Через 6 мес. после вакцинации иммунные расстройства соответствуют 1-й степени. Таким образом, проведенные многолетние клинко-вирусологические исследования по разработке и внедрению в практику инактивированной формалином дивакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2 показали ее выраженную активность в профилактике рецидивов ГИ, обусловлен-

ную активацией реакций клеточного иммунитета и специфической десенсибилизацией.

*Показания к применению.*

Вакцинации подлежат:

- больные РГИ (с клиническими проявлениями) и обострениями болезни (рецидивами) чаще 3 раз в год;
- пожилые люди — на общих основаниях;
- ВИЧ-инфицированные пациенты в 1-й и 2-й стадии болезни — до развития активной симптоматики СПИДа.

Подбор пациентов и проведение вакцинации осуществляет лечащий врач, ответственный за проведение вакцинопрофилактики. Контроль за соблюдением условий вакцинации, а также за транспортированием, хранением, учетом вакцины и возможными нежелательными реакциями при проведении вакцинации возлагаются на органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

*Противопоказания к применению вакцины «Витагерпавак»:*

— герпетическая инфекция в активной стадии (рецидив). Вакцинацию проводят не ранее, чем через 5 дней с момента исчезновения клинических проявлений, при оптальмогерпесе — не ранее чем через 1 мес.;

- острые инфекционные и неинфекционные заболевания;
- хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации;
- злокачественные новообразования;
- беременность;
- аллергия к гентамицину и другим антибиотикам группы аминогликозидов;
- наличие активной симптоматики СПИДа.

*Побочные реакции.* После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие (незначительное повышение температуры, проходящее без лечения) реакции. Местная реакция: гиперемия кожи диаметром до 2 см в течение первых суток и слабое кратковременное жжение являются нормальной реакцией организма на введение препарата. При возникновении более выраженных местных и общих реакций или при обострении основного заболевания вакцинацию следует прекратить. Вакцинация может быть продолжена после полного исчезновения клинических проявлений общей реакции на введение вакцины. Все случаи более выраженных местных и общих реакций у больного должны быть обследованы врачом и занесены в медицинскую документацию. Пятилетний опыт применения вакцины «Витагерпавак» на территории Российской



Федерации выявил высокую эффективность специфической профилактики рецидивов ГИ.

Вакцина «Витагерпавак» была использована согласно инструкции по применению при лечении 60 пациентов с часто рецидивирующей формой кожного и генитального герпеса: с кожной формой ГИ было 43 % пациентов, с генитальной — 57 % больных. Реакций на введение вакцины не было. В течение всего срока наблюдения (6 мес.) не было рецидивов заболевания у 64 % больных, в том числе у 27 % с кожной формой ГИ и у 37 % с генитальным герпесом. Частота рецидивов уменьшилась с 4—9 раз в год до 2—3 раз в год, длительность рецидива — с 3—8 дней до 2—3 дней. Увеличение сроков ремиссии с 2 до 6 мес. наблюдалось у больных с кожной формой ГИ в 61 % случаев, с генитальной формой — в 64 %.

Клинически тяжело могут протекать вирусные заболевания глаз (герпес, аденовирусы), причем поражаются все среды глаза, зрительный нерв; возможно снижение остроты зрения вплоть до полной слепоты. При тяжелом течении офтальмогерпеса врачам бывает трудно добиться выздоровления пациента в течение 2—3 мес.

Интересными оказались результаты, полученные профессором А. А. Каспаровым (НИИ глазных болезней РАМН). Вакцина «Витагерпавак», примененная для противорецидивной терапии, показала достоверный терапевтический эффект. При офтальмогерпесе лечение вакциной начинают через 1 мес. после окончания рецидива. Инъекции проводят с интервалом в 1—2 дня, всего 5 инъекций, ревакцинацию — через 6 мес. Содержимое флакона растворяют в 0,3 мл воды для инъекций, затем флакон встряхивают до полного растворения содержимого. Растворенный препарат должен представлять собой слегка опалесцирующую жидкость розового цвета. Из 114 больных офтальмогерпесом с часто рецидивирующими формами заболевания рецидивы герпеса полностью прекратились у 71 больного (63 %); частота рецидивов стала достоверно меньше у 32 (27 %) пациентов 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. Внутрикожное введение вакцины больным офтальмогерпесом в «холодном» периоде заболевания в виде 2 курсов вакцинации в год, существенно не влияя на уровень специфических IgM и IgG в сыворотке крови, увеличило уровень IgA в слезной жидкости. Сравнительное изучение активности реакций Т-клеточного иммунитета показало их усиление, выявляемое у вакцинируемых в РБТЛ на ВПГ и в РЗМЛ на этот же антиген.

При исследовании методом ПЦР и МФА крови больных герпесом было выявлено, что ИГВ, используемая интрадермально, устраняла вирусемию у всех 27 больных ГГ и у 71 больного (63 %) офтальмогерпесом. В связи с этим профессором А. А. Каспаровым с соавторами было предложено использовать герпетическую ИГВ для диагностики герпетического иридоциклита, а также герпетических поражений увеального тракта и ретины.

**Новый клинический опыт применения вакцины «Витагерпавак»**, обобщенный в методических рекомендациях (МР 3.3.3.0002—10 «Иммунизация вакциной (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов») (Львов Д. К., Баринский И. Ф., Лазаренко А. А. [и др.], 2010).

Результаты изучения противорецидивной терапии, проведенной 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 %) пациентов и частота рецидивов осталась прежней у 240 (8 %) больных (Тищенко А. Л., 2002). 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 (Каспаров А. А., 1994).

На кафедре кожных и венерических болезней Азербайджанского медицинского университета (г. Баку) показано преимущество применения вакцины «Витагерпавак» (Москва) перед используемой в практике симптоматической терапией. У 61 больного ГГ с частотой рецидивов от 5 до 10 раз в год, результаты вакцинации показали, что через 6 мес. 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, при этом рецидивы носили abortивный характер и выражались в снижении интенсивности субъективного и объективного симптомокомплекса продромального периода и периода вирусемии.

В исследованиях Л. А. Марченко (2006) (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН), проведенных у 200 больных РГГ, уже через 6 мес. после вакцинации показано: у 31,5 % заболевших наблюдалось значительное увеличение межрецидивного периода в 3 раза (до 7 мес.), у 58 % пациентов ремиссии увеличились 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 (2 раза в год) вакцинации. При этом у 40 больных (52 %) клинические симптомы рецидивирующей ГИ 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 (2002) (кафедра кожных и венерических болезней Московской государственной медицинской академии им. И. М. Сеченова), после регулярного применения вакцины у 233 больных РГГ наступило удлинение периодов ремиссии заболевания до 1—3 лет. Этими авторами через 5 лет после регулярной 4-летней вакцинации обследовались 88 больных: полное излечение наблюдалось у 42 человек; значительное улучшение — у 24 человек, что соответствовало 75 % больных рецидивирующей ГИ.

Таким образом, вакцина «Витагерпавак» по результатам доклинического и клинического изучения обладает хорошей переносимостью, а также выраженной лечебной эффективностью.

При внедрении вакцины «Витагерпавак» (Москва) в практику здравоохранения были проведены шифрованные клинические испытания по утвержденной Комитетом по этике «Программе государственных клинических испытаний лекарственного препарата „Витагерпавак“, вакцина герпетическая культуральная инактивированная сухая». Далее изучались результаты вакцинации (Бархалева О. А., 2002): внутрикожное введение вакцины не вызывало каких-либо выраженных общих или местных реакций, токсических проявлений и неблагоприятных побочных эффектов. После вакцинации, в период, равный 6 месяцам, у большинства больных отмечалось отсутствие клинических проявлений рецидивов хронической ГИ, отмечено увеличение длительности ремиссии, а также уменьшение длительности рецидивов.

Филогенетический анализ изменений генетических структур вирусов ВПГ-1 (штамм УС) и ВПГ-2 (штамм ВН), содержащихся в вакцине «Витагерпавак» (Москва), культивированных на клетках *Vero B*, показал максимальную схожесть последовательностей вирусов с последовательностями ВПГ из международной базы данных GenBank (Япония). Штаммы УС и ВН, адаптированные к линии клеток *Vero B*, имели меньше отличий от международных образцов, депонированных последовательностей референс-штаммов, чем штаммы, культивированные на других субстратах, в том числе фибробластов куриных эмбрионов (Гараев М. М., Бархалева О. А., 2002). Максимальное сохранение генетической последовательности ДНК вируса в вакцине «Витагерпавак» обеспечивает высокую специфическую активность препарата.

Е. Г. Коритво в клинике современных технологий «Садко» (Н. Новгород) с 2003 г. в комплексном лечении больных с рецидивирующей ГИ использовал вакцину «Витагерпавак». Пролечено 739 больных в возрасте от 22 до 46 лет с рецидивирующей ГИ: 501 пациент с ГГ и 238 пациентов с лабиальной формой инфекции, рецидивы наблюдались от 5 до 14 раз в год. Вакцинация проводилась согласно инструкции по применению. Всего 615 пациентов прошли 2 курса ревакцинации (через 6 и 12 мес.).

Эффективность вакцинотерапии оценивалась по увеличению длительности ремиссии после проведенного курса (однократного или с двумя ревакцинациями). У 615 (83 %) пациентов после лечения в течение 2 лет не было рецидивов герпеса. У 73 (9,8 %) больных сократилась частота рецидивов до 2–3 в год. После вакцинации рецидивы носили abortивный характер, были менее продолжительными и характеризовались снижением интенсивности субъективных и объективных признаков. Нежелательных побочных реакций общего или местного характера сразу после введения вакцины не было. Применение вакцины «Витагерпавак» показало высокий терапевтический эффект.

ЗАО МНПО «Клиника „Движение“» с 1992 г. является крупным многопрофильным медицинским учреждением г. Волгограда, где лечат больных с гинекологическими, дерматологическими, стоматологическими, аллергическими и другими заболеваниями (Соловьев О. Л. [и др.], 1992). Вакцина «Витагерпавак» применяется с 2006 г. Проведена вакцинация 712 больных с часто РГГ (5–8 рецидивов в год), из них 398 женщин и 314 мужчин в возрасте от 18 до 52 лет с давностью заболевания от 3 до 20 лет и более. Вакцинация проводилась согласно «Инструкции по применению „Витагерпавак“ (лиофилизат для приготовления раствора для внутрикожного введения)», утвержденной Главным государственным санитарным врачом РФ Г. Г. Онищенко 26 июня 2007 г. № 01–11/110–07, по схеме – 0,2 мл внутрикожно с частотой 1 инъекция в 7–10 дней, на курс 5 инъекций.

Эффективность вакцинотерапии оценивалась по увеличению длительности ремиссии после первого курса вакцинации. Увеличение сроков межрецидивного периода в 4 раза наблюдалось у 620 больных (87 %), в 2–2,5 раза – у 73 пациентов (10,2 %). При этом у всех больных при рецидивах клинические проявления были значительно менее выражены. Из 712 больных у 457 пациентов (64,1 %) в течение 3 лет не было повторных рецидивов (отсутствие клинических симптомов), у 102 больных (14,3 %) рецидив возник через 3–4 года, у 153 больных (21,5 %) в течение 2 лет был только один рецидив. Таким образом, данная вакцина показала высокий терапевтический эффект, который не вызывает сомнений (Соловьев О. Л. [и др.], 2009).

**Опыт использования вакцины «Витагерпавак» для профилактики РГГ с монотонным типом рецидивирования** (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., 2005—2010).

Лечение больных РГГ сопряжено с определенными трудностями из-за разнообразных механизмов патогенеза заболевания, высокой стоимости противогерпетических ХП, которые, быстро и эффективно купируя острые проявления ГГ, не предотвращают повторное рецидивирование и не снижают частоту рецидивов болезни. Для повышения эффективности лечения необходимо включать иммунобиологические препараты, способствующие коррекции иммунологического статуса больного, а также патогенетические средства.

Авторами данного руководства было пролечено 100 молодых женщин с так называемым «менструальным герпесом», характеризующимся монотонным рецидивированием с ежемесячными (как правило) обострениями. Выделено 4 группы по 25 человек в зависимости от характера получаемой терапии: монотерапия фамвиром, фамвир в сочетании с одним из препаратов — амиксин, циклоферон или виферон в свечах (см. главу 9). Основными целями лечения рецидивирующей ГИ считают не только быстрое и эффективное купирование острых проявлений герпеса, но и стабилизацию течения патологического процесса с прекращением рецидивирования или, по крайней мере, снижением частоты рецидивов и увеличением длительности периода ремиссии. Данное лечение рассматривалось как предварительный (первый) этап, за которым последует специфическая профилактика рецидивов ГГ с использованием впервые инaktivированной герпетической вакцины (ИГВ) «Витагерпавак» для данной категории больных (второй этап).

Применение препарата ИГВ «Витагерпавак» осуществлялось на основании аллергометрической методики согласно Методическим рекомендациям «Диагностика, клинические особенности и лечение внутриглазного герпеса» (утверждены МЗ СССР 13.10.1989 г.). Перед применением препарата для определения порогового разведения проводится очаговая аллергическая проба. Используется одномоментное внутрикожное введение ИГВ на внутренней поверхности предплечья в пяти точках на расстоянии 5—6 см, начиная с разведения 1 : 1000, в дальнейшем увеличивая концентрацию препарата до 1 : 100 и 1 : 10 нативной поливакцины и контроля (стерильного изотонического раствора в объеме 0,002 мл). Реакцию учитывают через 20 мин (реакция немедленного типа) и спустя 24—48 ч (реакция замедленного типа). Очаговая аллергическая проба считается положительной при разнице в максимальных размерах зоны гиперемии кожи в месте введения герпетического и контрольного антигенов 5 мм и больше. Наибольшее разведение ИГВ, на введение 0,02 мл кото-

рой появилась положительная проба, считается пороговым. Используют внутривенное введение порогового разведения препарата в объеме 0,1–0,2–0,4–0,8 мл и постепенно переходят на введение следующего разведения более высокой концентрации, а затем на нативную поливакцину с интервалом в 3 дня.

Курс противорецидивной вакцинотерапии начинали не ранее чем через 2 нед. после завершения этапа подготовительного лечения. Необходимыми условиями для ее начала, помимо отсутствия клинических проявлений рецидива заболевания и нормализации показателей иммунограммы, были отсутствие острых инфекционных и неинфекционных заболеваний, стабильные социальные условия (спокойная и ровная обстановка в семье и на рабочем месте и т. д.). На основании этих критериев в указанные сроки для дальнейшего лечения были отобраны 40 пациенток, у которых в анамнезе были неудачные попытки противогерпетической вакцинации, причем у 14 (35 %) пациенток они предпринимались дважды. Из 1-й группы подготовительного этапа (больные получали фамвир) для вакцинации не отобрали никого, из 2-й группы (фамвир и амиксин) для вакцинации были отобраны 7 (17,5 %) больных, из 3-й (фамвир и циклоферон) — 12 (30 %) и из 4-й (фамвир и виферон) — 21 (52,5 %) человек. Наиболее эффективными были комбинации фамвира и циклоферона либо фамвира и виферона.

Анализ результатов вакцинации 40 пациентов (с частотой обострений до лечения 1 раз в 3–4 нед.) на протяжении 6 мес. наблюдения показал, что у 23 (57,5 %) из них в течение последующих 3 мес. рецидивов ГГ не было. Полученный клинический эффект можно расценивать как «значительное улучшение» (увеличение межрецидивного периода в 3 раза). Спустя 5 мес. обострение инфекционного процесса (который приобрел abortивный характер) зарегистрировано лишь у 2 (5 %) больных: полностью отсутствовали продромальные явления, субъективно отмечено чувство дискомфорта в местах высыпаний. Количество пузырьковых элементов не превышало 1, а сам рецидив купировался самостоятельно в течение 1 сут.

Через 2 мес. после вакцинации у 11 (27,5 %) пациенток наблюдалось повторное появление герпетических высыпаний, что не сопровождалось выраженной субъективной симптоматикой; сыпь исчезала самостоятельно, в значительно более короткие сроки, чем до вакцинации. Это позволяет расценивать достигнутый клинический эффект как «улучшение». Следовательно, у 34 (85 %) больных проведенная вакцинотерапия способствовала явному улучшению течения заболевания, проявляющемуся в отсутствии рецидивов ГГ на протяжении следующих за вакцинацией 3 мес. — периода активных наблюдений (время адекватной оценки проведенного лечения). Спустя 6 мес. по-

сле вакцинации улучшение сохранялось у 21 (52,5 %) пациента. Важно отметить, что у больных зафиксировано увеличение длительности межрецидивного периода с 2 до 5 мес. и сокращение времени рецидива до 1—3 сут., что сопровождалось значительным уменьшением числа клинических проявлений обострения. И лишь у 6 (15 %) женщин проведенное лечение не способствовало развитию клинически значимого результата, т. е. наблюдалось «отсутствие эффекта».

Включение фамвира в сочетании с ИФН и индукторами ИФН в комплексную терапию таких больных хотя и не оказывает выраженного влияния на купирование клинических проявлений общей фазы заболевания, но способствует оптимизации клеточного иммунного ответа, нормализации цитокинового профиля (по содержанию ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 в плазме крови), а также, возможно, поляризации иммунных реакций в сторону Th1 типа. В частности, установлено, что любая форма терапии приводила к существенному увеличению коэффициента ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4. Однако дополнительно этот коэффициент увеличивался, если в схему комплексной терапии были включены иммуномодулирующие препараты. Мы полагаем, что комплексная терапия оказывает корригирующее влияние на разные звенья иммунитета при ВПГ-инфекции, что является важным условием для проведения последующей вакцинотерапии, целью которой является активация клеточного иммунного ответа, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма.

Как отмечалось, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты вместе с CD16<sup>+</sup> НК-клетками вносят основной вклад в формирование протективного иммунитета на разных стадиях ВПГИ, а также при проведении специфической вакцинотерапии. Мы изучали влияние вакцинации ИГВ «Витагерпавак» на динамику показателей CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, CD16<sup>+</sup> НК-клеток, а также содержание в плазме периферической крови ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 (табл. 134).

После вакцинации достоверно увеличивалось количество лейкоцитов и общих CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов периферической крови, достоверно повышались уровни ИФН- $\gamma$ , в то время как содержание ИЛ-4 было достоверно снижено. Данные изменения в содержании обоих цитокинов отразились на их соотношении друг к другу (коэффициент ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4). В частности, коэффициент ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4 достоверно увеличился после вакцинотерапии, что, очевидно, обусловлено синергидным повышением продукции ИФН- $\gamma$  с одновременным снижением ИЛ-4. Следовательно, происходило не только усиление Th1-зависимых иммунных реакций, но и значительное подавление Th2-зависимых иммунных процессов; а последние, как известно, не ассоциированы с протективным иммунитетом как при лечении рецидивов ВПГИ, так и при вакцинотерапии.



**Изменения иммунологических показателей периферической крови  
пациентов до и после применения вакцинотерапии**

Показатели, единицы измерения	Динамика показателей в результате вакцинопрофилактики	
	до вакцинотерапии	после вакцинотерапии
Лейкоциты*, $\times 10^9/\text{л}$	$1,51 \pm 0,069$	$1,94 \pm 0,072$
CD3 <sup>+</sup> клетки*, кл/л	$1,02 \pm 0,048$	$1,28 \pm 0,060$
CD4 Т клетки**, кл/л	$0,56 \pm 0,08$	$0,69 \pm 0,10$
CD8 <sup>+</sup> клетки**, кл/л	$0,45 \pm 0,08$	$0,56 \pm 0,10$
CD16 <sup>+</sup> клетки**, кл/л	$0,22 \pm 0,11$	$0,36 \pm 0,10$
ИФН- $\gamma$ **, пг/мл	$2,59 \pm 0,53$	$4,47 \pm 0,62$
ИЛ-4**, пг/мл	$4,76 \pm 1,09$	$3,25 \pm 0,56$
ИФН- $\gamma$ / ИЛ-4 **	$1,56 \pm 0,35$	$2,53 \pm 0,62$

\* $p < 0,05$ .

\*\* $p < 0,0001$ .

*Примечание.* Достоверные различия между показателями у пациентов до и после применения вакцинотерапии ( $n = 40$ ).

Таким образом, можно полагать, что эффективность проведения профилактической вакцинотерапии определяется не только применением разработанной схемы вакцинации, но и правильным выбором комплексной терапии на подготовительном этапе.

После вакцинотерапии содержание CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов достоверно повышалось по сравнению с исходными показателями (см. табл. 134), но не превышало, однако, уровней здоровых лиц. Интересно также, что для подавляющей части пациентов до проведения вакцинотерапии величины содержания обоих типов лимфоцитов уже находились в пределах нормальных величин. Вероятно, это обусловлено нормализующим эффектом комплексной терапии на подготовительном этапе. Достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалось содержание CD25<sup>+</sup> иммунных клеток, что может рассматриваться в качестве маркера неспецифической активации Т- и В-лимфоцитов, а также НК-клеток. С другой стороны, возможно, это может быть признаком увеличения количества CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> регуляторных Т-лимфоцитов, которые ограничивают чрезмерные иммунные реакции. Повышение после вакцинации содержания CD16<sup>+</sup> НК-клеток также имеет благоприятное значение, поскольку эти клетки играют важную неспецифическую роль в ограничении репликации латентного ВПГ в ходе вакцинации.

Суммируя эффект профилактического использования вакцины «Витагерпавак» по аллергометрической методике на главные звенья клеточного иммунитета, которые ассоциированы с протекцией при ВПГ-инфекции, можно заключить следующее:

- вакцинотерапия индуцирует выраженное повышение содержания  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов, что может быть обусловлено их антиген-специфической пролиферацией в периферических тканях;

- достоверное увеличение содержания  $CD16^+$  НК-клеток может свидетельствовать об усилении их миграции к очагам презентации антигенов вакцины и/или местам реактивации вируса для неспецифического контроля за его репликацией;

- достоверное повышение содержания ИФН- $\gamma$  с одновременным снижением ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов после вакцинотерапии указывает на поляризацию иммунных процессов в сторону Тх1-зависимых иммунных реакций (по соотношению молярных эквивалентов их концентраций в сыворотке периферической крови);

- клиническая эффективность проведения вакцинотерапии может быть обусловлена преобладанием клеточных реакций иммунитета, что обусловлено усилением Тх1-зависимых и подавлением Тх2-зависимых иммунных реакций. Не отмечалось каких-либо поствакцинальных реакций общего или местного характера сразу после введения вакцины, а также за весь последующий 6-месячный период наблюдений.

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что проведение противорецидивной вакцинотерапии ИГВ «Витагерпавак» возможно даже у пациентов с тяжелым течением ГГ с монотонным типом рецидивирования, причем рекомендуется выбор максимально низких доз вводимой противогерпетической вакцины (так называемая рабочая доза, снижение вирусной нагрузки). Для повышения эффективности вакцинотерапии необходима предварительная подготовка больного (фармакологическая премедикация вакцинального процесса) с назначением комплексной терапии — сочетанное использование противогерпетических ХП с ИФН или индукторами ИФН, т. е. препаратов с разнонаправленными механизмами действия, что обеспечивает синергидный и аддитивный эффекты (Ершов Ф. И. [и др.], 1996; Исаков В. А., 1996).

Впервые предложенные изменения лечебно-профилактической тактики для больных РГГ с монотонным типом рецидивирования (2 этапа лечения) способствуют уменьшению частоты и сроков ре-

цидивов заболевания, улучшению качества жизни и повышению уровня социальной адаптации пациентов.

**Существует несколько вариантов живой ослабленной вакцины против ветряной оспы.** Все доступные в настоящий момент коммерческие вакцины содержат ослабленный живой вирус штамма Ока. Многочисленные вариации этого штамма опробованы и зарегистрированы в Японии, Южной Корее, США и нескольких европейских странах. Оптимальный возраст для вакцинации — 12–24 мес. В США прививают дважды, с интервалом 4–8 нед., прививка также рекомендована для подростков 13 лет и старше. В большинстве других стран ограничиваются однократной прививкой. Такая разница в схемах применения вакцин вызвана различной их дозировкой. Недавно создана вакцина против вируса ВО «**Варивакс**» (Varivax, фирма Merk LTD), которая у 95 % иммунизированных лиц вызывает образование специфических антител и у 75 % — проявляет протективный потенциал. Предотвращает среднетяжелую и тяжелую формы ВО в 100 % случаев, а все формы — в 83–86 % (Таточенко В. К., 2008). Однако надо иметь в виду, что инфицирование вирусом ВО происходит в жизни рано, а число серонегативных людей в популяции незначительно (Хахалин Л. Н., 1997). Помимо чисто профилактических показаний, вакцина может быть использована для экстренной профилактики инфекции — если прививка сделана не позже 3-го дня после вероятного контакта с источником, то не менее чем в 90 % случаев удастся предотвратить инфекцию.

Комбинированная вакцина против ВО и кори — паротита — краснухи (ММК-У) находится в стадии разработки. Целью разработки этой вакцины является быстрое достижение охвата прививками против ВО до уровня прививаемых против других трех инфекций. Получены первые положительные результаты применения такой вакцины. В европейских странах компания «Авентис Пастер» предлагает вакцину «Окавакс» (Okavax) производства ведущего японского производителя вакцин — знаменитого института Бикен (Biken Institute).

Вакцина «**Окавакс**» у взрослых лиц дает сероконверсию в 98 % случаях после введения 1 дозы при 100 % эпидемиологической эффективности в 1-й год после прививки. Однако за 7 последующих лет ВО при контакте болеют 0,2–1,9 % вакцинированных детей ежегодно, что в 5–15 раз ниже, чем среди не вакцинированных (Таточенко В. К., 2009). Сероконверсию определяют как появление антител у исходно серонегативных пациентов или 4-кратное нарастание титра антител у изначально серопозитивных пациентов (1 : 4) при использо-

вании разведения вакцины 1 : 10, что является свидетельством иммунного ответа на вакцинацию. Титры антител, более высокие, чем предел обнаружения метода, или равные ему, были определены как свидетельствующие о защитном эффекте (Kreth H. W. [et al.], 2008).

Вакцина **«Варилрикс»** (ГлаксосмитКляйн) — вакцина против ВО живая аттенуированная, зарегистрирована в России 29.02.2008 г. (регистрационный номер ЛСР-001354/08). Вакцину используют для профилактики ВО с 12 мес., в первую очередь у лиц, отнесенных к группам риска, не болевших ВО и не привитых ранее. Детям от 12 мес. до 13 лет вакцина «Варилрикс» вводится подкожно, 1 доза (0,5 мл) однократно. Лицам старше 13 лет — по 1 дозе (0,5 мл) двукратно с интервалом между введениями 6–10 нед. Экстренная профилактика проводится однократно — 1 доза вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 ч после контакта (предпочтительно в течение первых 72 ч), при этом эффективность прививки составляет 94–100 %. Сроки введения вакцины обусловлены тем, что после проникновения вируса ВО в организм человека происходит его первичное накопление в эпителиальных клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В этот период вакцина в качестве постэкспозиционной профилактики эффективна. К концу инкубационного периода (в среднем 14–17 дней) вирус через лимфатическую систему поступает в кровеносное русло и развивается виремия. Введение вакцины в это время не имеет смысла (Таточенко В. К., 2009).

*Побочные реакции:* возможны боль и покраснение в месте инъекции (до 30 %), иногда сыпь, сходная с высыпаниями при ВО (менее 1 %). Реактогенность вакцины у подростков и взрослых низкая.

*Противопоказания:* гиперчувствительность на предыдущие введения вакцины либо гиперчувствительность к ее компонентам, в том числе к неомицину. Первичный или приобретенный иммунодефицит (менее 1200 лимфоцитов/мм<sup>3</sup>). Беременность или планируемая беременность в течение 3 мес., период кормления грудью.

В Финляндии провели исследование по оценке защитной эффективности вакцины «Варилрикс» у 513 здоровых детей (в возрасте от 10 до 30 мес.). Из этой группы у детей, получивших 1 дозу вакцины в дозировке 10<sup>3,1</sup> ЕД, на 35–63-й день после вакцинации методом РНИФ был выявлен 100 % уровень сероконверсии (Varis T. [et al.], 1996). Эквивалентом сероконверсии у изначально серопозитивных пациентов (титр  $\geq 1 : 4$ ) считалось 4-кратное нарастание титра антител. Профилактическую эффективность оценивали по числу случаев заболевания типичной ВО (не учитывали случаи с числом высыпных элементов менее 30) и любой манифестной ветрянкой, включая

стертые и атипичные формы. Через 52 мес. после прививки вакцина «Варилрикс» обеспечивала на 100 % защиту от заболевания типичной ВО и на 85 % — от любой формы ВО (Vesikari T. [et al.], 1996).

Безопасность, реактогенность, иммуногенность и эффективность после введения 1 или 2 доз вакцины «Варилрикс» была оценена более чем у 10 тыс. добровольцев в 53 клинических исследованиях по всему миру (Burgess M. A. [et al.], 1999; Kreth H. W. [et al.], 2008). Постлицензионное исследование проводилось в 2006—2007 гг. в ряде стран, включая Россию.

Доказана возможность вакцинопрофилактики ОГ у пожилых: в США у людей старше 60 лет такая вакцина обусловила снижение частоты ОГ на 51 % (с 11,1 до 5,4 на 1000 населения) и ПГН — на 67 % (с 1,4 до 0,5 на 1000 населения).

## Литература

*Баринский И. Ф., Карпович Л. Г., Губанова Е. И. [и др.].* Механизм лечебного эффекта герпетической поливакцины при хроническом офтальмогерпесе и герпесе гениталий // Вопросы вирусологии. — 2000. — Т. 45. — № 1. — С. 30—33.

*Баринский И. Ф., Каспаров А. А., Лазаренко А. А. [и др.].* Инактивированная вакцина против вирусов простого герпеса 1 и 2 типов как средство иммунокоррекции при хронической герпетической инфекции // ЖМЭИ. — 1999. — № 6. — С. 98—102.

*Баринский И. Ф., Махмудов Ф. Р.* Иммунопрофилактика рецидивирующего генитального герпеса инактивированной специфической вакциной «Витагерпавак» (Азербайджанский медицинский университет, Баку) // Ж. «Герпес». — 2009. — № 1. — С. 33—37.

*Баринский И. Ф., Самойленко И. И., Зайцев А. В.* Комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции // Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил. : Герпес. — 2006. — № 1. — С. 43—47.

*Баринский И. Ф., Сидорович И. Г., Лазаренко А. А. [и др.].* Способность полиоксидония повышать иммуногенность герпесвирусных вакцин // Иммунология. — 2001. — № 2. — С. 17—20.

*Баринский И. Ф., Шубладзе А. К., Каспаров А. А. [и др.].* Герпес: этиология, диагностика, лечение. — М. : Медицина, 1986. — 351 с.

*Березина Л. А., Куляшова Л. Б., Ермоленко Д. К. [и др.].* Иммунологические критерии эффективности вакцинотерапии при рецидивирующей герпетической инфекции // Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями. : Матер. междунар. конф. (тез.). — СПб, 18—20 мая 2010 г. — С. 47.

*Ермоленко Д. К., Исаков В. А.* Эффективность использования малых доз вакцины для профилактики рецидивов генитального герпеса // Тез. докладов 1-й Международной конференции «Проблемы диагностики, лечения и

профилактики герпесвирусных инфекций» 24–26 марта 2008 г., Москва. — С. 32–34.

Ермоленко Д. К., Исаков В. А., Шишкин М. К. Перспективы вакцинации против простого герпеса // 3-я Всерос. междисциплинарная научно-практическая конф. «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия». — СПб., 3–4 июня 2010 г. — С. 40–42.

Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 302 с.

Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Шишкин М. К. Современные технологии вакцинопрофилактики рецидивов генитального герпеса // 4-я Междунар. конф. «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями», 2–4 июня 2008 г., СПб. — С. 63.

Исаков В. А., Кнорринг Г. Ю., Стернин Ю. И. [и др.]. Иммунопатогенез и терапия простого герпеса : рекомендации для врачей. — СПб. : Тактик-Студио, 2008. — 87 с.

Кузьмин В. Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин // Лечащий врач. — 2009. — № 3. — С. 42–47.

Львов Д. К., Баринский И. Ф., Лазаренко А. А. [и др.]. Иммунизация вакциной «Витагерпавак» (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов : Методические рекомендации (МР 3.3.3.0002–10). — М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 12 с.

Лябис О. И. Мировой опыт применения вакцины против ветряной оспы производства института Бикен // Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация. — 2009. — № 1 (57). — С. 11–14.

Мартынов В. А. Герпетическая инфекция : учебно-методическое пособие для студентов, интернов и врачей. — Рязань : Рязанский гос. мед. ун-т им. ак. И. П. Павлова. — 2008. — 36 с.

Маргенко Л. А. Генетический герпес у женщин (клиника, диагностика, лечение) // «Materia Medica». — 1996. — № 2 (10). — С. 53–73.

Татогенко В. К. Вакцинация против ветряной оспы. Отвечаем на вопросы педиатров (репринт) // Вopr. современной педиатрии. — 2009. — Т. 8. — № 3. — С. 1–5.

Шитикова Г. С., Нынь И. В. Перспективы применения герпетической вакцины для лечения заболеваний, обусловленных вирусом простого герпеса // Terra Medica Nova. — 2007. — № 6. — С. 14–17.

Barinsky I. F. Herpetic infection as a secondary immunodeficiency and ways of its correction // Sov. Med. Reviews. — 1993. — No 5. — P. 1–21.

Kreth H. W. [et al.]. Sixteen years of global experience with the first refrigerator-storable varicella vaccine (Varilix) // Biodrugs. — 2008. — V. 22. — No 6. — P. 387–402.

Varis T. [et al.]. Efficacy of high-titre live attenuated varicella vaccine in healthy young children // J. Infect. Dis. — 1996. — V. 174. (Suppl. 3). — P. 330–334.

Vesikari T. [et al.]. Efficacy of varicella vaccine is dependent on the virus titre. 1<sup>st</sup> World Congress of Pediatric Infectious Diseases, Acapulco, Mexico, 4–7 December 1996 (Abstract: 1996).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует обозначить некоторые проблемы и перспективы диагностики и лечения ГВИ. Лечение больных рецидивирующим герпесом (в том числе ГГ, ОФГ) представляет довольно сложную задачу для практического врача, требует от него профессиональных навыков ведения таких больных, дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания и состояния иммунной системы пациента. Важным этапом комплексного лечения больных является санация от сопутствующих бактериальных инфекций. Приходится констатировать, что даже комплексная терапия больных ГГ в части случаев, к сожалению, не предотвращает рецидивов болезни и не оказывает существенного влияния на их частоту.

Число рецидивов — ключевой фактор при оценке масштаба использования лекарственных препаратов. Врачи называют стоимость лечения в качестве главной причины, по которой они не назначают противовирусную терапию. Больные, в свою очередь, указывают в качестве причины неприменения противовирусных препаратов легкое течение герпеса и/или малое количество рецидивов. Только 40 % пациентов осознали, что противовирусная супрессивная терапия может уменьшить риск передачи инфекции. Главным определяющим фактором для врачей при назначении супрессивной терапии является количество рецидивов, а не риск передачи инфекции. Необходимо продолжать просветительскую работу среди населения и медицинского персонала в отношении возможностей лечения и профилактики ГВИ.

Меняется тактика лечения рецидивов простого герпеса. Вопрос о времени использования противовирусных препаратов для предотвращения репликации ВПГ и последующих клинических рецидивов до сих пор остается открытым. С учетом патогенеза инфекции противовирусная терапия должна быть начата как можно скорее, чтобы оказать максимальное воздействие на вирусную репликацию, лучше — в продромальную стадию. Прием препаратов в высоких дозах коротким курсом в этот период — наиболее эффективный способ для профилактики возможных рецидивов. И сегодня уже рекомендуют, например, прием для эпизодической терапии ГГ валацикловир в течение 2 дней, АЦ в течение 3 дней и фамцикловир в дозе 1500 мг однократно в течение одного дня. Однако маловероятно, что эпизодическая терапия окажет существенное действие на вирусовыделение, передачу вируса сексуальным партнерам или течение болезни. Кроме того, у иммунокомпрометированных пациентов эпизо-



дическая терапия ассоциирована с возникновением резистентности к АЦ.

Известно, что в России 40 % практически здоровых людей имеют признаки вторичной иммунологической недостаточности (Лобзин Ю. В., 2009). Доказано влияние ГВИ на старение иммунной системы. Вероятно, иммунное старение ускоряется при наличии постоянной необходимости в иммунологическом надзоре за герпесвирусами, особенно ЦМВ, в меньшей степени — ВЭБ. Количество ЦМВ-специфических  $CD8^+$  Т-клеток увеличивается с возрастом, а затем уменьшается в терминальную фазу, сопровождаясь накоплением дисфункциональных ЦМВ-специфических клеток в крови, что ассоциировано с увеличением смертности у пожилых людей. Такие нефункционирующие, анергичные Т-клетки начинают накапливаться уже в среднем возрасте, и этот процесс продолжается на протяжении всей жизни. Открытие того факта, что ЦМВ вносит определенный вклад в старение иммунной системы, позволяет предположить, что профилактическая вакцинация в раннем возрасте или фармакологическое вмешательство в более позднем возрасте могут повысить иммунитет у пожилых людей (International Herpes Management Forum, Croatia, 2007).

Известно, что ЦМВ является основной причиной слуховых, когнитивных и моторных нарушений у детей. Существует пессимистичное мнение о возможностях эффективного влияния вакцины на иммунитет, однако данные исследований на человеке и животных показывают, что иммунитет может снижать скорость (быстроту протекания процесса) и степень тяжести ЦМВ-инфекции, а также риск врожденного инфицирования. В настоящее время разрабатываются новые методики в создании вакцины против ЦМВ: живой ви-рус, субъединицы, плазмиды ДНК и вирусные векторы.

Большие надежды возлагаются на новый класс высокоэффективных препаратов против ВПГ и других ГВИ — ингибиторы хеликаз-праймаз (ИХП). В настоящий момент проводятся их лабораторные и клинические испытания. Так, препарат ВАУ57-1293 при лечении (прием 1 раз в сутки) экспериментального ГГ в сравнении с фамцикловиром оказался высоко эффективен как у нормальных, так и у иммунокомпрометированных мышей. Несмотря на крайне низкую селекцию ИХП к резистентности ( $10^{-6}$ ), обнаружена в 100 раз большая резистентность ( $10^{-4}$ ) у двух лабораторных штаммов ВПГ в безбляшечных дериватах. Большинство ВАУ57-1293-резистентных вариантов содержали в базе одну замену в хеликазном гене UL5. Интересно, что оба клинических изолята (от пациентов-неродственников) имели одинаковую мутацию резистентности также в UL5 (Kleymann G., 2007).

У значительного количества пациентов с ОГ наблюдаются опасные неврологические синдромы и осложнения. Менее чем у половины больных отмечены кожные проявления перед возникновением неврологических осложнений, что затрудняет диагностику и начало противовирусной терапии. Рекомендуется обследовать спинномозговую жидкость пациентов методом количественной ПЦР, которая является чувствительным тестом обнаружения ВВЗ в ЦНС. Следует отметить эффективность вакцины против ВВЗ и ПЗН, которая сохраняется в течение 12 лет, при этом вакцинация экономически целесообразна для пациентов в возрасте 60–75 лет.

Реактивация ВГЧ-6 происходит у 25–50 % реципиентов трансплантации. Клинические проявления при этом редки и неспецифичны, могут проявляться лихорадкой, неврологическими нарушениями либо колитами, панкреатитами, гепатитами. При этом вирус может быть обнаружен в биопсийном материале, а не в крови, что указывает на возможность существования симптоматической ВГЧ-6-инфекции при отсутствии виремии. Это показывает необходимость проводить поиск ВГЧ-6 после трансплантации у пациентов с персистирующей диареей, если другие наиболее вероятные возбудители были исключены.

Определенные трудности возникают у практических врачей при интерпретации результатов лабораторного обследования на ГВИ взрослых и детей (особенно в случаях микст-инфекции), ибо от точности диагностики часто зависит успех терапии.

О. В. Мельник (2011) в своей работе «Цитомегаловирусная и Эпштейна—Барр вирусная инфекции у часто болеющих детей с поражением дыхательных путей» показала перспективность дифференцированного подхода при исследовании в ПЦР разных биологических материалов детей: для детекции ДНК ЦМВ рационально обследование слюны и мочи, для выявления ДНК ВЭБ — крови и слюны. Возникает вопрос: может быть, при скрининговых обследованиях таких детей на ВЭБ и ЦМВ достаточно исследования слюны и гемограммы, в которой часто выявляются лимфоцитоз и моноцитоз — косвенные признаки активности ВЭБ или ЦМВ?

Автор считает моноцитоз более информативным для диагностики активной инфекции, чем лимфоцитоз, который рассматривается как признак хронизации процесса, поэтому в случаях, когда моноцитоз выражен (более 12–15 %), обследование в таком объеме достаточно. Если моноцитоз выражен умеренно (до 12 %) либо не выражен, целесообразно исследовать два биологических продукта параллельно, так как нередко дети раннего возраста являются носителями вирусов в слюне при отсутствии признаков лимфопролиферативно-

го синдрома, отсутствии частых эпизодов острых респираторных заболеваний и данных о перенесенном ИМ в анамнезе.

Врачи-педиатры, инфекционисты, врачи общей практики могут задать вопрос: следует ли назначать специфическую противовирусную терапию ребенку из группы часто и длительно болеющих детей с респираторной патологией без признаков лимфопролиферативного синдрома, но с маркерами активной репродукции ВЭБ или ЦМВ (вирусологический рецидив)? В случае отсутствия у пациента лимфопролиферативного синдрома при наличии клинических проявлений острого респираторного заболевания с поражением респираторной системы и маркеров активной ВЭБ- или ЦМВ-инфекции, **необходимо назначать** противовирусную терапию в зависимости от возраста пациента:

- до 3 лет жизни — препараты  $\alpha$ -интерферона (виферон, кипферон), индукторы интерферонов (анаферон, изопринозин);

- от 4 до 7 лет — препараты  $\alpha$ -интерферона (виферон, кипферон, реаферон-ЕС-Липинт), индукторы интерферонов (изопринозин, циклоферон, амиксин).

При обследовании часто и длительно болеющих детей с респираторной патологией в период клинической ремиссии для решения вопроса о необходимости назначения противовирусной терапии следует обращать внимание на выраженность изменений гемограммы (лимфоцитоза), анамнез пациента (наличие перенесенного ИМ, после которого участились эпизоды острых респираторных заболеваний; наличие рецидивирующих заболеваний верхних или нижних дыхательных путей), а также на выявленные маркеры активной инфекции. При обнаружении вирусов только в слюне на фоне полного благополучия, отсутствии антител острой фазы, даже при наличии умеренного (незначительного) лимфоцитоза в гемограмме назначение противовирусной терапии будет преждевременным. Следует обследовать такого пациента спустя 3 месяца и более либо во время эпизода острой респираторной инфекции. Назначение противовирусной терапии обосновано при выявлении антител острой фазы и/или вирусов в биосубстратах и наличии выраженного лимфоцитоза в гемограмме (Мельник О. В., 2011).

В заключение необходимо отметить приоритет советской, российской школ ученых и врачей, которые успешно развивают стратегическое направление на комплексный подход при лечении больных часто рецидивирующими формами ГВИ, что является целесообразным и обоснованным (Ершов Ф. И. [и др.], 1988; Исаков В. А. [и др.], 1989). Система этапного лечения больных РГИ (в том числе генитальным герпесом) была предложена нами 20 лет назад и предусматривает проведение терапии в четыре взаимосвязанных между

собой этапа (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1991). Изложенные принципы лечения и профилактики ГВИ были одобрены учеными и врачами и широко используются в клинической практике. В то же время наши коллеги на Западе только в последние годы констатируют ограниченность перспективы использования противовирусной монотерапии ацикловиrom (и его производными) для лечения рецидивирующего герпеса и предлагают индуктор ИФН имиквимод для местной терапии ГГ.

В последние годы были разработаны оригинальные авторские методики применения отечественных и зарубежных вакцин, что позволило значительно повысить эффективность комплексного лечения и профилактики ГВИ, улучшить качество жизни пациентов. В частности, оптимальный эффект противорецидивной вакцинации больных тяжелым ГГ с монотонным типом рецидивирования («менструальный» герпес), имевших в анамнезе неудачные попытки профилактической вакцинации по стандартным программам, достигается индивидуальным подбором доз и схем вакцинации аллергометрическим методом. Это способствует снижению антигенной нагрузки и десенсибилизации организма, увеличению межрецидивного периода в 1,5—3 раза и более у 85 % пролеченных пациенток, усилению Th1-зависимых иммунных реакций (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., 2011).

Новые данные о патогенезе ВПГ-1 инфекции позволяют ожидать появление более эффективных фармакологических препаратов, которые будут ограничивать репликацию и диссеминацию вируса в организме инфицированных пациентов. Возможно, новое поколение вакцин против ВПГ-1 будет специфически нацелено на индукцию и поддержание длительно персистирующих CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти (включая резидентные популяции). Также можно полагать, что другим перспективным направлением для создания новых вакцин будет активация НК-клеток, играющих важную роль в патогенезе ВПГ-1 инфекции.

Авторами данного руководства, а также другими отечественными исследователями показано, что использование комбинаций противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, может приводить к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера. Это позволяет снизить токсическое воздействие препаратов за счет адекватного противовирусного действия их комбинаций в меньших концентрациях, по сравнению с использованием каждого соединения в отдельности. Кроме того, комбинированное применение противовирусных средств с различным механизмом действия (ХП с интерферонами, индукторами ИФН, иммуномодуляторами, препаратами системной энзимотерапии, антиоксидантами, вакциной) снижает или предотвращает вероятность появления резистентных

мутантов вирусов герпеса. Хотя такой подход трудоемок, он представляется единственно верным и перспективным и позволит предложить эффективные пути и схемы терапии рецидивирующего герпеса, а также новые группы лекарственных средств на основе целенаправленного, а не эмпирического скрининга.

\* \* \*

Считаем необходимым выразить сердечную благодарность рецензентам за ценные замечания и полезные советы:

*Феликсу Ивановичу Ершову* — академику РАМН, доктору медицинских наук, профессору, руководителю отдела интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, лауреату премий Совмина СССР и Правительства РФ, премии Н. Ф. Гамалеи;

*Юрию Владимировичу Лобзину* — заслуженному деятелю науки РФ, академику РАМН, доктору медицинских наук, профессору, директору ФГУ НИИ детских инфекций федерального медико-биологического агентства;

*Геorgию Сергеевичу Архипову* — доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Института медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, заслуженному работнику высшей школы.

Выражаем глубокую признательность всем соавторам книги, а также коллективу издательства «СпецЛит» и особую благодарность ответственному редактору Нине Николаевне Атаманенко за доброжелательность и постоянную помощь, которая позволила улучшить данное руководство.

ИСАКОВ Валерий Александрович,  
АРХИПОВА Екатерина Ивановна,  
ИСАКОВ Дмитрий Валерьевич

## **ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА**

*Руководство для врачей  
2-е издание, перераб. и доп.*

Под редакцией В. А. Исакова

Редактор *Атаманенко Н. Н.*  
Корректор *Полушкина В. В.*  
Дизайн и компьютерная верстка *Илюхиной И. Ю.*

Подписано в печать 01.11.2012. Формат  $60 \times 88^{1/16}$ .  
Печ. л. 42 + 0,25 печ. л. цв. вкл.  
Тираж 3000 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».  
190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29,  
тел./факс: (812) 251-66-54, 251-16-94,  
<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано «Первая Академическая типография „Наука“»  
199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12

ISBN 978-5-299-00454-0



9 785299 004540

ДЛЯ ЗАМЕТОК

---



ДЛЯ ЗАМЕТОК

---

ДЛЯ ЗАМЕТОК

---

ДЛЯ ЗАМЕТОК

---

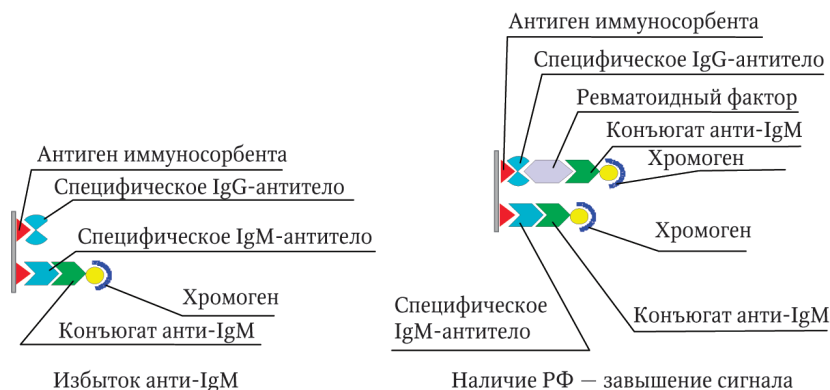


Рис. 4. Влияние антител класса IgG и ревматоидного фактора на результаты определения в ИФА антител класса IgM

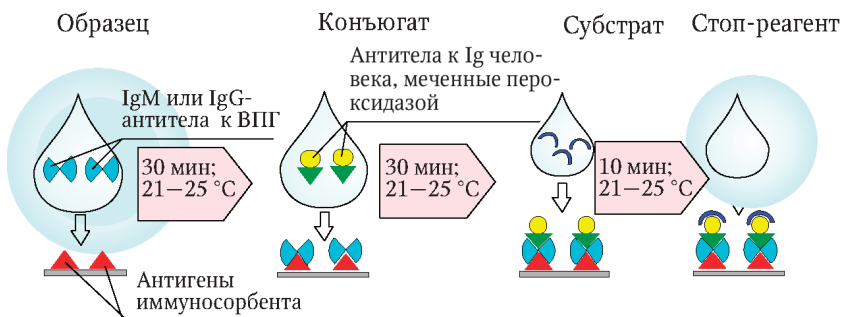


Рис. 5. Схема постановки ИФА с тест-системами «ИФА-ВПГ-1-IgG», «ИФА-ВПГ-2-IgG», «ИФА-ВПГ-1+2-IgM» и «ИФА-ВПГ-1+2-IgG»

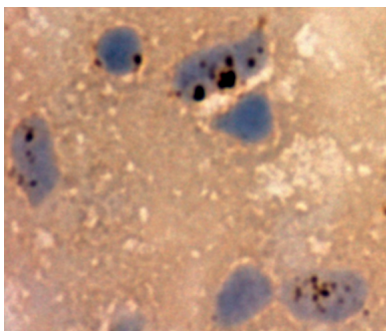


*a*

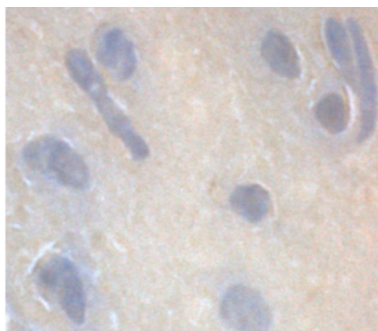


*б*

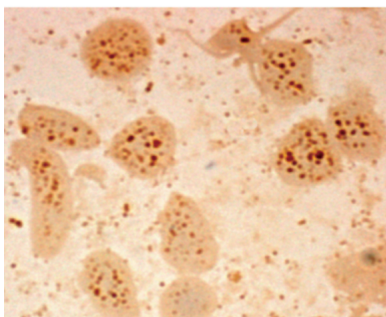
Рис. 10. Дети одного (*a*) и двух (*б*) лет с признаками внезапной экзантемы (Калугина М. Ю., 2009)



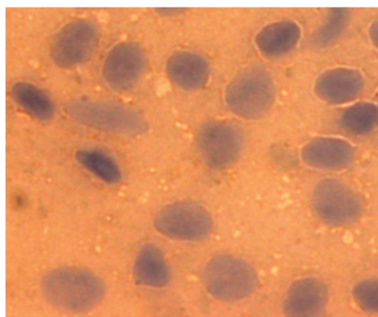
*a*



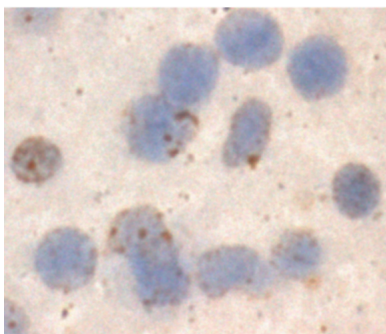
*б*



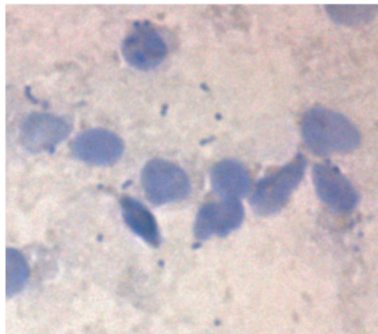
*в*



*г*



*д*



*е*

Рис. 20. Выявление ДНК ВПГ методом ПЦР *in situ* в аутопсийных материалах на отпечатках органов мертворожденных детей:

*a, б* — мозг; *в, г* — почка; *д, е* — легкое. Инфицированные органы — *a, в, д*; неинфицированные органы — *б, г, е*. Коричневые включения — места локализации ДНК ВПГ. Докраска гематоксилином Караччи (увеличение  $10 \times 100$ )



Рис. 21. Больной С., 33 лет. ВИЧ/СПИД ст. 4В, с проявлениями множественных инфекций. Саркома Капоши, ангиоматозный тип