

Н.Г. Соболева, Т.И. Шаповалова, И.Г. Осипова

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИКОПИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, РФ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) как типичный представитель оппортунистических инфекций является актуальной проблемой перинатологии. Это одна из наиболее частых врожденных инфекций и встречается у 0,2—2,5% новорожденных детей [1,2]. Возбудитель — *Cytomegalovirus hominis* (ЦМВ) — ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Betaherpesviridae*. Согласно классификации, предложенной Международным комитетом по таксономии вирусов (1995), ЦМВ относится к группе “Human Herpesvirus-5” (HHV-5) [2]. ЦМВ может проходить через плаценту в любой период беременности. Убедительно доказано, что у 40% первично инфицированных во время беременности женщин происходит инфицирование плода, при этом до 25 % новорожденных детей могут иметь признаки манифестной врожденной ЦМВИ [2-4]. При вторичной инфекции во время беременности, что становится следствием реактивации латентно персистирующей ЦМВИ или инфицирования новым штаммом вируса женщин, серопозитивных к ЦМВ, риск инфицирования плода не превышает 2%, заболевание протекает преимущественно бессимптомно, хотя в литературе описываются и случаи тяжелой манифестной формы врожденной ЦМВИ [2, 3]. Но даже при бессимптомном течении ЦМВИ у части детей в дальнейшем могут развиваться различные нарушения здоровья, в числе которых сенсорная глухота, задержка психомоторного развития, малая мозговая дисфункция и другие неврологические изменения, холестатические гепатиты с развитием в последующем цирроза печени, одиночные, би- и панцитопении клеток гемопоэза, что становится также в перспективе тяжелой медико-социальной проблемой. Характер течения заболевания при интранатальном и постнатальном инфицировании будет определяться преморбидным фоном. У детей с перинатально отягощенным анамнезом клиническая манифестация ЦМВИ возможна уже к 3-5-м неделям жизни. Наиболее частыми клиническими проявлениями ЦМВИ являются интерстициальная пневмония, гепатоспленомегалия, развитие затяжной желтухи, анемия и другие гематологические расстройства, гепатит. ЦМВ-гепатит характеризуется холестазом, цитолитическим синдромом, повышенным гемолизом эритроцитов, возможным, дисбалансом в свертывающей-противосвертывающей системе на фоне незрелости ре-

тикулоэндотелиальной системы, неадекватности микроциркуляции, недостаточной способности печени к компенсаторному синтезу факторов свертывания крови [2—4].

Серологические маркеры активности ЦМВИ у новорожденных сложны для интерпретации. Результаты серологического обследования, нередко оказываются как ложноположительными (например, анти-ЦМВ-IgG, выявленные у ребенка, могут быть материнскими, переданными трансплacentарно), так и ложноотрицательными (например, отсутствие в сыворотке крови ребенка специфических антител к ЦМВ за счет иммунологической толерантности или из-за низкой концентрации антител в начальный период иммунного ответа) [5, 6]. Известно также, что только 50% детей с врожденной ЦМВИ вырабатывают антитела класса IgM. [4, 7, 8]. Это связано с физиологической недостаточностью иммунитета у новорожденных вследствие временного несовершенства репертуара антигенраспознающих рецепторов В- и Т-клеток, который формируется в онтогенезе постепенно по индивидуальной программе для каждой группы антигенов и не завершается в раннем детском возрасте. Для новорожденных характерна повышенная неспецифическая супрессорная активность С.Д8- и СП4-клеток, блокирующих синтез IgG, М и Л В-лимфоцитами даже в том случае, когда антигенообразование данной специфичности уже возможно, у новорожденных часто встречается моно- и субклассовая недостаточность IgG, прежде всего дефицит IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>1</sub>. Кроме того, генетические продукты ЦМВ, взаимодействуя с молекулами главного комплекса гистосовместимости, ингибируют процессы презентации антигена и тем самым полноценный иммунный, ответ 191.

Врожденную ЦМВИ следует отличать от перинатальной. К перинатальной инфекции относят случаи заражения плода во время родов и новорожденного в неонатальном периоде. Источниками заражения могут быть инфицированные родовые пути матери, грудное молоко, слюна, трансфузии новорожденным контаминированной ЦМВ крови и ее препаратов.

# Ликопид®

ИММУНОМОДУЛЯТОР



5 флаконов по 0,5 мл в комплекте



340 - Пеллеа, 117997, Москва  
ул. Мухоморова, 19/17  
Телефон: (495) 203-14-00, 105-17-40  
www.licopid.ru, info@licopid.ru  
Регистрационный номер: ЛС-011814/12-00-000  
Свидетельство на товарный знак № 14619

- Именно у детей Лycopид:
- показан для лечения дерматитов и других иммунодефицитных заболеваний
- значительно уменьшает эффективность антибактериальных препаратов и противогрибковых препаратов, снижает их курсовые дозы
- ускоряет выздоровление, снижает вероятность при инфекционных заболеваниях, рецидивных и традиционным схемам лечения
- отлично переносится пациентами
- незаменим в амбулаторной практике
- разрешен к применению у детей с первых дней жизни

#### Показания:

- при острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей
- при хронической инфекции верхних и нижних дыхательных путей
- при герпетических инфекциях любой локализации
- при хронических вирусных гепатитах В и С

Для установления диагноза перинатальной ЦМВИ сначала следует исключить врожденную инфекцию, что определяется как отсутствие вирусной экскреции в течение первых 3 недель жизни. Инкубационный период перинатальной ЦМВИ колеблется от 4 до 12 недель. ЦМВ, приобретенный в результате перинатального инфицирования, не удается выделить ранее, чем через 3 недели от начала инфицирования. Поэтому перинатальная инфекция диагностируется в пределах первых нескольких месяцев жизни (до 4. мес). Выявление случаев перинатального инфицирования возможно только по истечении 3 недель жизни. Если ребенок ранее не обследовался и доказательства присутствия ЦМВ в организме впервые получены после месячного возраста, то разграничить врожденную и перинатальную инфекцию трудно [2, 4].

В настоящее время для лечения вирусных инфекций, в том числе ЦМВИ, используются аналоги нуклеозидов, препятствующие включению нуклеотидов в ДНК вирусов и ингибирующие активную репликацию вируса. По данным зарубежной литературы, в числе препаратов данной группы у пациентов с активной ЦМВИ, среди которых большую часть составляют больные с иммунодефицитами на фоне химиотерапии или трансплантации органов и тканей, больные СПИДом, используется ганцикловир, вальганцикловир, фоскарнет, цидофовир [2, 4, 10].

Лечение новорожденных и детей первого года жизни, инфицированных ЦМВИ, является сложной и во многом неразрешимой задачей. Использование выше перечисленных препаратов из-за их высокой органотоксичности, выраженного миелосупрессивного эффекта оспаривается многими авторами. Поэтому актуальным является использование в качестве иммуномодулирующего средства препарата Ликопид, который повышая цитотоксические свойства макрофагов и NK-клеток, существенно усиливает их способность убивать вирусинфицированные клетки — главный путь диссеминации возбудителя в организме. Здесь также уместно отметить, что Ликопид хорошо взаимодействует с препаратами интерферонового ряда и их индукторами. Применение комплексной терапии — противовирусное средство, Ликопид и индуктор интерферона, по нашим наблюдениям, является исключительно эффективным при ряде хронических герпетических инфекций.

Целью настоящего исследования являлась оценка клинической эффективности применения препарата Ликопид у детей с ЦМВ-гепатитом, получающих традиционную противовирусную терапию.

Нами наблюдались 30 детей с врожденной ЦМВИ, ведущим клиническим проявлением, которой явился гепатит. Все дети были мужского пола в возрасте от 2 мес до 3 лет. Клинические симптомы у большинства больных манифестировали на 4-й—6-й неделе жизни, что свидетельствует о вероятности инфицирования ребенка в перинатальном периоде. При обращении к врачу предъявлялись жалобы на беспокойство, снижение аппетита, срыгивания, отсутствие прибавки массы тела, желтушное окрашивание кожи, обесцвеченный стул.

Состояние детей при поступлении было тяжелым: наблюдались неврологическая симптоматика различной степени выраженности (мышечная дистония, гипорефлексия, синдром внутричерепной гипертензии и вегето-висцеральных расстройств), сухость и иктеричность кожных покровов, снижение тургора, гипотрофия I—II степени, гепатоспленомегалия (увеличение размеров печени до 4-6 см ниже края реберной дуги, селезенки — до 2-4 см). При параклиническом обследовании выявлялись анемия легкой степени, умеренный лимфоцитоз, повышение холестерина,  $\beta$ -липопротеинов, щелочной фосфатазы, уГТП (до 1,5-2 норм), АЛТ и АСТ (до 2-3 норм), общего билирубина (до 40-120 мкмоль/л), конъюгированного билирубина (до 38 мкмоль/л). При этом нормализация уровня трансаминаз и билирубина отмечалась в течение 4-6 недель, тогда как биохимические маркеры синдрома холестаза сохранялись до 3-6 месяцев.

Все дети находились на стационарном лечении, им проводилась коррекция питания, противовирусная терапия, посиндромная терапия. С помощью двойного слепого рандомизированного метода с формированием основной (15 детей) и контрольной (15 детей) групп больных проведено изучение клинической эффективности применения Ликопида в составе комплексной терапии ЦМВ-гепатита. В схему лечения, основной группы больных на фоне противовирусной, инфузионной и посиндромной терапии был включен препарат Ликопид, который назначали в дозе 0,5 мг ( $\frac{1}{2}$  табл.) 2 раза в день в течение 7—10 дней.

С целью изучения клинической эффективности Ликопида при ЦМВ-гепатите у детей осуществляли сбор данных анамнеза, клинический осмотр, общепринятые клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования, обнаружение маркеров ЦМВИ методом ИФА и ПЦР в слюне, моче, крови, а также маркеров гепатитов В и С (у детей и их матерей).

Статистическую обработку полученных результатов клинического наблюдения и лабораторного и инструментального обследования проводили методом вариационной статистики. Изучали уровень достоверности различий цифровых параметров (по критерию Стьюдента и критерию Вилкоксона — для малых выборок), проводили корреляционный анализ. Математический обсчет результатов проводили на персональном IBM-совместимом компьютере с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 7.0.

Было выявлено, что применение Ликопида в комплексной терапии ЦМВ-гепатита у детей приводило к достоверно значимому сокращению длительности заболевания (по клинико-лабораторным данным) на 2-3 дня ( $9 \pm 0,6$  дней у детей,

**Влияние применения Ликопида на биохимические параметры сыворотки крови у детей с ЦМВ- гепатитом**

Биохимические показатели	Дети, получавшие Ликопид на фоне базисной терапии	Контрольная группа	p
Альбумин, г/л	<b>39±1,1</b>	<b>34,5±1,2</b>	<b>&lt;0,05</b>
Билирубин общий, мкмоль/л	<b>20,3±12,2</b>	<b>62,8±23,1</b>	<b>&lt;0,05</b>
Билирубин не прямой, мкмоль/л	<b>18,3±10,1</b>	<b>55,4±22,1</b>	<b>&lt;0,05</b>

получавших Ликопид, по сравнению с 12±0,9 днями у детей контрольной группы,  $p < 0,05$ ). На фоне терапии Ликопидом сокращалась продолжительность периода, когда состояние больного ребенка расценивалось как тяжелое с 14,5± 1,8 до 11,6±0,9 дней. Длительность противовирусной терапии уменьшалась с 16,1 ±1,5 дней в контрольной группе до 13,5±0,8 дней у детей, получавших Ликопид в дополнение к базисной терапии.

За время пребывания в отделении ни одному ребенку из больных, получавших Ликопид, не потребовалось проведение терапии кортикостероидными гормонами, в то время как в контрольной группе у 8 детей развились витальные показания к проведению гормональной терапии и они получали гидрокортизон или дексаметазон в течение 4—13 дней.

У детей, получавших Ликопид, реже возникали показания к проведению переливаний свежемороженой плазмы (СЗП) с заместительной целью и для дезинтоксикации, в среднем на одного ребенка контрольной группы количество трансфузий СЗП составляло 4,6±0,8, в группе детей, получавших Ликопид, — 3,2±0,7. Не отмечалось достоверных различий по длительности пребывания в стационаре (по количеству койко-дней), вероятно, в связи с тем, что у детей различного возраста продолжительность госпитализации определяется не только наличием инфекционного заболевания.

В частности, после разрешения активности ЦМВ-гепатита, как правило, в клинической картине ЦМВИ превалирует симптоматика поражения ЦИС, требующего дополнительной коррекции в условиях стационара.

Нами было выявлено, что у детей, получавших Ликопид, в конце курса лечения отмечались достоверно более высокие сывороточные концентрации альбумина и более низкие концентрации общего билирубина, не прямой и прямой его фракций (см. таблицу).

Ни в одном случае не отмечалось побочных эффектов, непереносимости, гипертермических реакций, осложнений, что подтверждает безопасность применения Ликопида у детей с ЦМВ-гепатитом.

Таким образом, применение Ликопида в комплексной терапии ЦМВ-гепатита приводит к сокращению длительности активности заболевания, укорочению длительности противовирусной терапии, способствует более быстрому улучшению состояния больных детей, снижает потребность в применении глюкокортикоидных гормонов, переливаний СЗП, что свидетельствует о фармакоэкономической эффективности данного иммуномодулятора.

Таким образом, иммуномодулирующий препарат Ликопид можно рекомендовать для использования в комплексной терапии ЦМВ-гепатита у детей в дозе по 0,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Протокол диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Под ред. Н.Н. Володина, А.Г. Антонова, М.А. Базаровой, и др. 2-е изд. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2002.
2. Кустенева А.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: классификация, клинические проявления, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. Рос. вести, перинатол. и педиатрии. 2003; 5: 52-56.
3. Кулагина М.Г. Иммунопрофилактика и иммунокоррекция Ликопидом инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Автореф. Дисс. ... канд. мед. наук. Краснодар. 2004.
4. Крючко Д.С. Кардиальные проявления ЦМВ у новорожденных. Рос. вести, перинатол. и педиатрии. 2006; 4: 15-19.
5. Ньюэлл М.Л. Трансмиссия цитомегаловируса от матери к плоду. В кн.: Врожденные и перинатальные инфекции: предупреждение, диагностика и лечение. Под ред. Ньюэлл М.Л., Дж. Мак-Интайр. СПб., 2004: 158-174.
6. Wintergerst U et al. Severe congenital CMV infection despite maternal CMV seropositivity. Monatsschr. Kinderheilkd. 2006;154: 558-564.
7. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных детей методом полимеразной цепной реакции. Метод, рекомендации для врачей. Под ред. А.П. Помогаевой. Томск, 2000.
8. Pass R. Cytomegalovirus. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Eds. Long S., Pickering L., Prober C. New York, 2003:1050-1059.
9. Nigro G, Adler SP, La Torre R et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1350 -1362.
10. Halenius A et al. Physical and functional interactions of the cytomegalovirus US6 glycoprotein with the transporter associated with antigen processing. J. Biol. Chem. 2006; 281 (9): 5383-5390.



# ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.523-07:615.37

**А.А. Коростелев, И.А. Гаврилкина,  
Т.О. Кострова, И.В. Мартыненко**

E-mail: [alex\\_koro@mail.ru](mailto:alex_koro@mail.ru)

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ГОУ ВПО «Кемеровская государственная  
медицинская академия»

### ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания, вызываемые вирусами семейства герпеса, являются одними из наиболее распространенных и обуславливают развитие чрезвычайно широкого спектра клинических проявлений. Это определяет не только медицинскую, но и огромную социальную значимость проблемы. Несмотря на многочисленные исследования в области клинической вирусологии, проблемы герпес-вирусных инфекций, и прежде всего вируса простого герпеса (ВПГ), не теряют актуальности, приобретая со временем новое звучание [2].

Лечение больных с герпетической инфекцией вызывает определенные трудности. В первую очередь это связано со склонностью ВПГ к пожизненному персистенции в организме хозяина и частотой рецидивированию, а также высокой частотой латентных форм [15, 19]. На выбор терапии влияют частота и степень тяжести рецидива, а также нарушения иммунного и интерферонового (ИФН) статуса.

Герпетическую инфекцию в последнее время относят к болезням иммунной системы [9], поскольку частота и тяжесть заболевания более выражены у иммунокомпрометированных лиц (с первичным или вторичным иммунодефицитом), а также у новорожденных в связи с незрелостью их иммунной системы [16, 20]. Обладая тропизмом к иммунокомпетентным клеткам, ВПГ способствует снижению сопротивляемости организма другим инфекционным заболеваниям.

Различным компонентам иммунной системы принадлежит разная роль в элиминации внеклеточных (пиогенных) и внутриклеточных микроорганизмов [10, 11, 17]. В элиминации первых (стафилококки, стрептококки, клебсиеллы и др.) главную функцию

выполняет триада: нейтрофилы, иммуноглобулины, комплемент, причем гибель микроорганизма происходит в основном в нейтрофиле, а комплемент и иммуноглобулины (опсоины) усиливают этот процесс. В элиминации внутриклеточных микроорганизмов (микобактерии, вирусы, простейшие и др.) главная роль принадлежит другой триаде: Т-лимфоциты, натуральные киллеры (НК), макрофаги, причем все 3 компонента обладают способностью синтезировать цитокины:  $\gamma$ -интерферон ( $\gamma$ -ИФН), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-2, фактор некроза опухоли, резко усиливающие их функциональные свойства.

Регуляторные Т-клетки играют ключевую роль в регуляции антителообразующих В-клеток и эффекторных Т-клеток.

Рецидивы герпетической инфекции находятся под иммунным контролем, состояние иммунодефицита ведет к увеличению их частоты, более длительным периодам распространения вируса и пролонгированию симптомов [9].

Таким образом, учитывая полученные данные наиболее рациональным представляется использование в лечении хронического рецидивирующего герпеса иммуотропных препаратов, реализующих свой эффект через клетки моноцитарио-фагоцитирующей системы и влияющих на восстановление популяции и функции Т-хелперов, цитотоксических клеток, а также нормализующих синтез цитокинов и иммуноглобулинов.

Целью исследования явилось изучение роли нарушений иммунной системы в патогенезе хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции и разработка методов их коррекции, а также профилактики заболевания.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 67 пациентов (35 мужчин и 32 женщины в возрасте от 1.8 до 45 лет) с хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией (ХРГВИ) в период клинического обострения (44 больных) и ремиссии заболевания (23 пациента). Верификацию диагноза проводили на основании данных клинико-эпидемиологического и серологического (с помощью иммуноферментного анализа определяли антигерпетические IgM- и IgG-антителасеротипов 1 и 2).

Критерием исключения из исследования являлось наличие инфекционных и воспалительных процессов иной этиологии. Все пациенты были обследованы до начала проведения лечения.

Контрольную группу (без проведения иммунокоррекции) составили 23 пациента, которым иммунокоррекция и иммунопрофилактика не проводилась по причине отказа от приема иммуотропных препаратов.

В контрольную (здоровую) группу были включены 25 здоровых доноров с аналогичными характеристиками по полу и возрасту, не страдавших инфекционными заболеваниями и не предъявлявших на момент обследования жалоб соматического профиля.

Общий анализ крови проводили с использованием гематологического анализатора «HEMATOLUKS».

Оценку системного иммунитета осуществляли путем определения в крови абсолютного и относительного количества лейкоцитов и лимфоцитов.

Субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16,56<sup>+</sup>, CD19,22<sup>+</sup>, лимфоцитов, не-сущих рецептор CD25<sup>+</sup> и CD 95<sup>+</sup> ( Fas - антиген, рецептор апоптоза), оценивали с использованием прямомеченных моноклональных антител («Caltag»), методом проточной цитофлюориметрии на лазерном проточном цитофлюориметре FACSscan производства фирмы «Becton Dickinson».

Цитометрический анализ образцов проводился в программе Cellquest.

Определение концентрации цитокинов проводили с использованием наборов ЗАО «Вектор Бест» на основе «sandwich» метода твердофазного иммуноферментного анализа.

Для иммунотерапии и иммунопрофилактики хронического рецидивирующего герпеса нами были применены препараты Липоцид и Имупофан отечественного производства.

**Липоцид.** Действующее начало липоцина глюкозаминилшлмурамил-динетид(ГМД11), представляет собой универсальный минимальный компонент бактериальной стенки и является естественным стимулятором иммунной системы человека [3, 7].

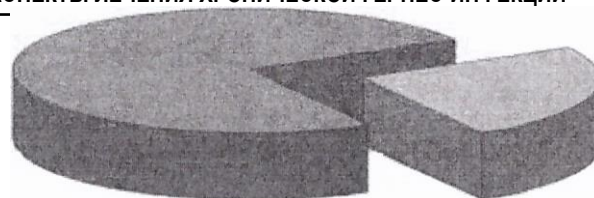
**Имунофан.** Синтетический регуляторный гексапептид, являющийся иммуноактивным производным фрагментом молекулы тимопоэтина [4, 5, 6].

Анализ данных проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 6.0. Вычислялись среднее арифметическое значение (M), выборочные результаты проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае когда закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, был использован t-критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна-Уитни (U-тест) для независимых совокупностей и T-тест Вилкоксона для попарно связанных выборок.

Критический, уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

стандартное отклонение (STD) и ошибка средней арифметической величины (in). Данные в таблицах представлены в виде M±t. Все получе-

Рис. 1. Структура пациентов по иммунному статусу



Изменения в иммунном статусе      Не выявлено изменений

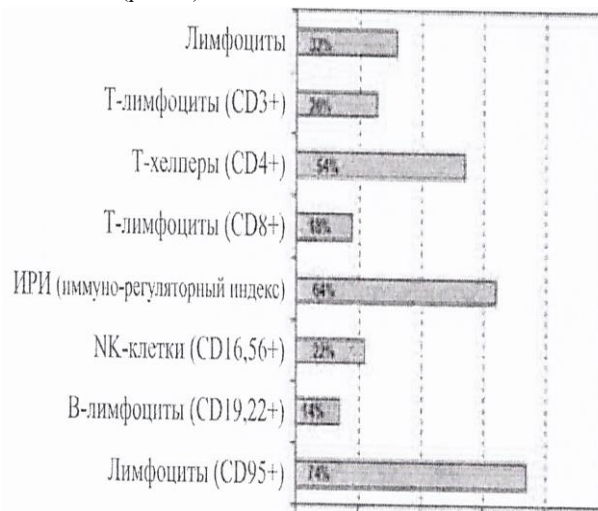
**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведенное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование 67 пациентов с хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией (ХРГВИ) выявило две группы больных: у 50 (75%) больных имелись как клинические признаки ХРГВИ, так и иммунологические изменения, а у 17 (25%) больных при наличии клинической картины ХРГВИ, отклонения в иммунном статусе отсутствовали (рис. 1).

Основные изменения в иммунном статусе пациентов с ХРГВИ в процентном отношении представлены на рис. 2.

В группе пациентов с измененными параметрами иммунной системы были обнаружены следующие отклонения: снижение абсолютного количества лимфоцитов отмечалось у 16 пациентов (32%), количества CD3<sup>+</sup> лимфоцитов - у 13 пациентов (16%), CD4<sup>+</sup> лимфоцитов -- у 27 пациентов (54%). CD8<sup>+</sup> лимфоцитов - у 9 пациентов (18%), CD16.56<sup>+</sup> лимфоцитов - у 11 пациентов (22%), CD 19,22<sup>+</sup> лимфоцитов - у 7 пациентов (14%), снижение иммуно-регуляторного индекса (ПРИ) наблюдалось у 32 пациентов (64%).

Более детально изменения в иммунном статусе у пациентов с ХРГВИ. представлены в табл. 1. В ходе анализа иммунограмм у пациентов, имеющих изменения в параметрах иммунной системы на фоне снижения абсолютного содержания лимфоцитов в крови до 27,6%, обнаружено снижение количества Т-лимфоцитов до 62,5% (p<0.05), Т-хелперов до 31.2% (p<0,05) , НК-клеток до 6,5%. снижение показателя ПРИ до 1.1 (p<0.05).



Частота отклонений, % Рис. 2. Частота отклонений в параметрах иммунного статуса у пациентов с хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией

Таблица 1

**Содержание лимфоцитов и их субпопуляций в крови у пациентов с ХРГВИ**

Показатели	Пациенты с ХРГВИ n = 67	Здоровые доноры n = 25
Лимфоциты % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	27,6 ± 4,5 1,7 ± 0,4	35,7± 2,5 2,35±0,7
T-лимфоциты (CD3+) % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	62,5 ± 1,8* 1,2 ± 0,2	71,2±2,3 1,7 ± 0,15
T - хелперы (CD4+) % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	31,2± 1,3* 0,5 ± 0,1	37,2±1,7 0,85 ± 0,15
Лимфоциты (CD8+) % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	21,1 ± 2,2 0,56 ± 0,05	24,3 ± 3,1 0,75 ± 0,1
ПРИ (иммуно-регуляторный индекс)	1,1 ± 0,2*	1,8 ± 0,3
NK-клетки (CD 16,56+) % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	6,5 ± 3,3 0,17 ± 0,02	12 ± 2,7 0,25 ± 0,03
B-лимфоциты (CD 19,22+) % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	9,4 ± 2,1 0,25 ± 0, 0 4	16 ± 1,8 0,4 ± 0,02

Примечание: \* - p < 0.05 по сравнению со здоровыми донорами.

Проведенное исследование выявило увеличение экспрессии Fas- антигена на лимфоцитах пациентов при рецидиве герпетической инфекции (табл. 2).

Таким образом, для хронического рецидивирующего герпеса характерно повышение экспрессии Fas-антигена при обострении заболевания и его снижение в период ремиссии, что может быть использовано для иммунологического мониторинга и прогнозирования рецидива заболевания.

Для оптимального иммунного ответа при обострении герпеса важно нормальное содержание CD4+ -клеток, которые после стимуляции вирусом продуцируют интерфероны (ИФН) и другие лимфокины, активи-

Таблица 2

**Экспрессия CD95+ на лимфоцитах пациентов с ХРГВИ**

Лимфоциты	Здоровые доноры n=25	Пациенты с ХРГВИ	
		Стадия обострения n=44	Стадия ремиссии n=23
Количество CD95+ - лимфоцитов, %	11,2± 1,5	23 4±2,7*	14,2±2,3

Примечание: \* - p < 0,05 по сравнению со здоровыми донорами.

рующие макрофаги, стимулирующие рост и созревание клеток-предшественников и антителообразующих клеток, а также пролиферацию антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов [9].

Наиболее частый тип нарушения интерферонового

статуса в острой стадии различных заболеваний - увеличение титров циркулирующего ИФ и одновременно глубокое подавление ИФН - продуцирующей способности иммуноцитов [19].

Имеются данные [18], показывающие, что для адекватной оценки состояния иммунной системы у пациентов с часто рецидивирующей герпетической инфекцией (более 10 раз в год) необходимо подробно исследовать систему ИФН-у.

Учитывая вышеизложенное, нами было проведено исследование содержания сывороточного ИФН-у у пациентов с хроническим рецидивирующим герпесом в стадии обострения и ремиссии заболевания. Результаты исследования приведены в табл. 3.

Таблица 3

**Содержание сывороточного интерферона-у у пациентов с ХРГВИ**

Концентрация в сыворотке пг/мл	Здоровые доноры n=25	Пациенты с ХРГВИ	
		Стадия обострения n=44	Стадия ремиссии n=23
ИФН-у	17,2±3,6	81,5±15,3*	26,7±7,2

Примечание: \* - p < 0.05 по сравнению со здоровыми донорами.

В стадии обострения герпетической инфекции выявлено увеличение содержания сывороточного ИФН-у, что может быть использовано для прогнозирования рецидива заболевания.

Иммунотерапия является наиболее естественным методом лечения герпетической инфекции, поскольку имеются предпосылки к управлению иммунным ответом.

Главной мишенью применения иммуномодулирующих препаратов служат вторичные иммунодефициты, которые проявляются частыми, рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными процессами различной локализации. В основе любого хронического инфекционно-воспалительного процесса лежат те или иные изменения в иммунной системе, которые и являются, одной из причин этого процесса. Изучение параметров иммунной системы не всегда выявляет эти изменения.

В связи с этим при наличии хронического инфекционно-воспалительного процесса больному можно назначить иммуномодулирующие препараты даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявило существенных отклонений в иммунном статусе [13,14].



В работе использовалась следующая схема проведения иммунокоррекции при хроническом рецидиве и руте щем герпес е:

- Л и КОГ гид - 1 мг, под язык, утром до завтрака, один раз в день, курс 10 дней;
- Имунофан -1 мл (0,005%), внутримышечно, один раз в три дня, курс 30 дней.

На фоне проводимой иммунокоррекции у большинства пациентов в стадии обострения ХРГВИ длительность течения рецидива и период реэпителлизации сократились в среднем с 7 до 3,5 дней.

При приеме ликопида и имунофана отмечались положительные изменения: гематологических и иммунологических показателей - увеличение исходно сниженного общего числа лейкоцитов и нейтрофилов, повышение числа лимфоцитов и Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+), (p<0,05), нормализация значений иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) (p<0,05), а также естественных киллеров (табл. 4).

Таблица 4

**Содержание лимфоцитов и их субпопуляций в крови у пациентов с ХРГВИ до и после проведения иммунокоррекции**

	До коррекции	После коррекции
Лимфоциты % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	27,6±4,5 1,7±0,4	34,7±5,2 1,9±0,5
Т-лимфоциты (CD3) % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	62,5±1,8 1,2±0,2	68,3±2,2 1,5±0,3
Т-хелперы (CD4) % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	31,2±1,3 0,5±0,1	36,2±1,5* 0,75±0,15
Т- лимфоциты (CD-8) % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	21,1±2,2 0,56±0,05	22,5±4,3 0,42±0,12
ИРИ (иммуно-регуляторный индекс)	1,1 ±0,2	1,7±0,2*
NK-клетки (CD 16,56)% абс. (10 <sup>9</sup> /л)	6,5±3,3 0,17±0,02	9,7±3,5 0,25±0,03
В-лимфоц. (CD 19,22) % абс. (10 <sup>9</sup> /л)	9,4±2,1 0,25±0,04	11,7±2,6 0,35±0,02

Примечание: \* - p< 0,05 по сравнению с пациентами до коррекции.

Таким образом, установлено, что развитие клинического аффекта при использовании иммунотропных препаратов сопровождается и нормализацией показателя и м м. у н н о г о стат у е а.

Для проведения иммунопрофилактики была сформирована группа из 67 пациентов с хроническим рецидивирующим герпесом (из них 32 - с клиническими проявлениями герпетической инфекции и 35 - вне стадии обострения герпеса).

Иммунопрофилактику хронического рецидивиру-

ющего герпеса проводили по единой схеме (табл. 5).

Таблица 5

**Схема иммунокоррекции и иммунопрофилактики ХРГВИ**

Иммунокоррекция	Первый этап иммунопрофилактики через 2 месяца	Второй этап иммунопрофилактики через 4 месяца
Ликопид Курс - 10 дней	Ликопид: Курс - 10 дней	Ликопид Курс - 10 дней
Имунофан Курс - 30 дней	Имунофан: Курс - 30 дней	Имунофан Курс - 30 дней

- Ликопид -1 мг, под язык, утром до завтрака, один раз в день, курс лечения 10 дней;
- Имунофан -1 мл (0,005%), внутримышечно, один раз в три дня, курс лечения 30 дней;

Периодичность приема ликопида и имунофана обусловлена их фармакокинетикой [3, 4, 5, 6, 7].

Выявлена зависимость эффективности иммунопрофилактики от двух факторов: во-первых, от времени проведен ия иммунопрофилактики в различные стадии заболевания; во-вторых, от наличия или отсутствия изменений в иммунном статусе больных.

Так, при проведении курса иммунопрофилактики в группе больных в стадии обострения заболевания частота рецидивов снизилась до 52,4% (у 14 из 32 пациентов), а в группе больных в стадии ремиссии ХРГВИ - до 31.7% (у 11 из 35 пациентов).

Результаты иммунопрофилактики считали положительными у тех больных, у которых рецидивы: заболевания по окончании терапии отсутствовали в течение 3 месяцев.

При проведении курса иммунопрофилактики, в группе больных ХРГВИ с наличием изменений в иммунограмме частота рецидивов снизилась до 47,3% (рецидивы наблюдались у 23 из 48 пациентов), а в группе больных с отсутствием изменений в иммунограмме до - 32,4% (у 6 из 19 пациентов).

Таким образом, основными нарушениями в иммунном статусе пациентов с хроническим рецидивирующим герпесом является снижение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ИРИ (иммуно-регуляторного индекса). При этом повышается содержание в сыворотке крови интерферона-у и экспрессия рецептора апоптоза С 1)95+ (Fas-антигена) на поверхности: лимфоцитов.

Применение иммунокорригирующей терапии при хроническом рецидивирующем герпесе отечественными препаратами Ликопид и Имунофан способствует нормализации показателей иммунной системы - увеличивается число Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), натуральных киллеров (CD16+), нормализу-

## ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

еся ИРИ (иммуно регуляторный индекс). Клинически это проявляется в сокращении сроков лечения и уменьшении числа рецидивов заболевания.

Лучшим вариантом иммунопрофилактики хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции является проведение иммунокоррекции во время ремиссии заболевания и у пациентов с исходно нормальными показателями иммунограммы.

Снижение возникновения рецидивов у пациентов с хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией почти в два раза по сравнению с пациентами контрольной группы убедительно доказывает необходимость проведения иммунопрофилактики в комплексном лечении ХРГВИ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова, Т.М. Ликопид (ГМПД) - современный отечественный, высокоэффективный иммуномодулятор /Т.М. Андропова, Б.В. Пинегин. - М., 1995. — 30 с.
2. Баскакова Д.В., Халдин А.А., Брико Н.Н. // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». -2006.- X« 2,- С. 26-30.
3. Иммунотерапевтические возможности применения Ликопида у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями; Метод, рекомендации № 96/181/ Мин. здравоохранения РФ. - М., 1996.
4. Иммунофан - регуляторный пептид в терапии инфекционных и псевдоинфекционных болезней / В.В. Лебедев, Т.М. Шелепова, О. Г. Степанов и др. - М., 1998. - 119 с.
5. Лебедев, В.В. Иммунофан - регуляторный пептид в терапии инфекционных и псевдоинфекционных болезней / В.В. Лебедев, Т.М. Шелепова, О.Г. Степанова; под ред. В.И. Покровского. - М., 1998. - 118 с.
6. Лебедев, В.В. Иммунофан - синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения/В.В. Лебедев // Иммунология. - 1999. - X» 1. - С. 25-30.
7. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) - новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью/ В.Т. Иванов, Р.М. Хаитов, Т.М. Андропова и др. // Иммунология. - 1996. - № 2. - С. 4-6.
8. Марченко Л. А. Генитальная герпетическая, инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): Дне... д-ра мед. наук. - М., 1997.
9. Мирзоян Ж.В. // Акушерство и гинекология. -2000.- №4,- С. 15-17.
10. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. - 1994,-№6.-С. 6-9.
11. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. -1997.-№ 4. - С. 4-7.
12. Пинегин, Б.В. Ликопид. Современный подход к профилактике и лечению иммунодефицитных состояний / Б.В. Пинегин, Т.М. Андропова, М.Ю. Швецов. ....М., 2004. ....82 с.
13. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. - 2000. - № 5. - 4 с.
14. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. - 2003. - № 4. - С. 196-203.
15. Скрипкин Ю. К., Машкиллейсон А. Л., Шарапова Г. Я. Кожные и венерические болезни. - М., 1995. - С. 197-203.
16. Сухих Г. Т. Ванько Л. В., Кулаков В. И. Иммуногенитальный герпес. - М., 1997.
17. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Медикал маркет. — 1999. № 31.- С. 6-9.

18. Черноусов А.Д., Пичугина Л.В., Гомберг М.А., Голубкова О.В., Пинегин Б.В., Георгий Голдава // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». -2006,- № 2,- С. 30-33.

19. De Clercq E. // Clin. Microb. Rev. - 1997. - Vol. 136. - P. 674-693.

20. Safrin S., Cruuipacker C., Clatis P. et al.// N. Engl. J. Med. - 1991.-Vol. 325. - P. 551.

## PATHOGENETIC ASPECTS OF CHRONIC RECURRENT HERPES-VIRAL INFECTION TREATMENT AND PROPHYLAXIS

A.A. Korostelev, I.A. Gavrilkina, T.O. Kostrova, I.V. Martynenko

### SUMMARY

Literature data concerning clinical-epidemiologic aspects of the disease which are due to herpes viruses, their interrelations with immune-deficient states, risk factors of occurrence and recurrence of the diseases are given in the article. The data obtained allow to come to the conclusion about necessity of using drugs having not only anti-herpetic activity but immune correcting ones such as Licopid and Immunofan.



тельной ткани в любом органе и разнообразие гистологических ее модификаций, превосходящие таковые в системах нервной и сосудисто-транспортной.

Причинность информационной насыщенности именно соединительной ткани, а не какой-либо другой, придающей ей морфогенетические потенции, видится нам в 2-х этапности образования коллагена, интегрирующей в себе воздействия как генетических, так и средовых факторов. С одной стороны, синтез коллагена жестко детерминирован генетически. С другой стороны, формирование фибрилл коллагеновых волокон совершается вне клетки под влиянием факторов внеклеточной среды, почему морфогенез содержащих коллаген тканей носит в известной мере эпигенетический характер (В.Н.Никитин). Налицо высокая степень пластичности регуляторных возможностей соединительной ткани и большой диапазон обеспечивающихся ею адаптивных способностей организма, занимающей (соединительной ткани) как бы «золотую середину» между нервной системой, адекватно подстраивающей организма под окружающую среду, и иммунной системой, оберегающей его от какого-либо компромисса с этой средой. Оцененная морфологическими науками, концепция стромально-паренхиматозных взаимодействий сохраняет пока что отчужденность от клинической медицины по причине методических трудностей их изучения в клинических условиях.

#### ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ГОРЛИ КО И Д В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ АБОЛЕВАЦИИ ГЛАЗ

Свалова Г.А.

*Российский Университет дружбы народов.  
Москва*

В настоящее время на фоне возрастающего числа воспалительных заболеваний в офтальмологической практике открываются новые перспективы использования иммуномодулирующих лекарственных средств. Широко применение может найти ликопад, являющийся компонентом клеточной стенки практически всех бактерий и обладающий естественной иммуностимулирующей активностью. Основное свойство препарата — возможность существенно повышать функциональную активность фагоцитов, увеличивая их способность к инактивации инфекционных агентов. Активно обсуждается вопрос об одновременном назначении ликопада с антимикробными, противовирусными и противогрибковыми препаратами ввиду потенциального повышения возможной эффективности проводимой терапии и ускорения купирования патологического процесса.

Ликопад в офтальмологической практике используется в комплексном лечении заболеваний глаз герпетической, бактериальной, грибковой, акантамебной, инфекционно-аллергической этиологии, которые характеризуются затяжным течением, частыми рецидивами, низкой эффективностью этиотропной терапии и лабораторными признаками иммунологической недостаточности.

Клиническое исследование таблетированной формы ликопада (Майчук Ю.Ф. и соавт.) было проведено в отделе инфекционных и аллергических заболе-

ваний глаз Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца с применением двойного слепого рандомизированного контроля при лечении 115 больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями периферического отрезка глаза различной этиологии, сопровождающихся признаками вторичной иммунологической недостаточности. При этом в основной группе у больных наблюдалось более быстрое купирование воспалительного процесса в тканях глаза, сокращались сроки эпителизации роговицы (с 8,14 до 5,75 дней;  $p < 0,01$ ), резорбции роговичной инфильтрации (с 15,02 до 10,54 дней;  $p < 0,001$ ), исчезновение ирита (с 7,96 до 5,78;  $p < 0,05$ ), сокращалась длительность лечения с 15,2 до 11,4 дней, обеспечивалось более значительное повышение остроты зрения, сокращалось число рецидивов, удлинялись сроки ремиссии. При этом в контрольной группе у больных повышения эффективности лечения не отмечалось.

Лечение отслоек сетчатки, протекающих на фоне периферического увеита, при помощи этиотропной терапии в комбинации с ликопадом (Максимов В.Ю. и соавт.) было проведено в офтальмологической больнице Саратовской области. Наблюдалось 35 больных с отслойкой сетчатки, периферическим увеитом, швартами стекловидного тела. В результате достигнуто клиническое и лабораторное выздоровление у 86% больных.

Таким образом, можно предположить, что основным клиническим эффектом ликопада является повышение эффективности комбинированной терапии: значительно чаще достигается отличный и хороший эффект лечения, быстрее купируется воспалительный процесс в тканях глаза, сокращается длительность лечения, реже наблюдаются рецидивы заболеваний глаз. Отсутствие субъективных жалоб у больных, удовлетворительные объективные данные состояния внутренних органов, улучшение общего состояния подтверждают хорошую переносимость препарата.

#### ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИИ ЖЕЛЧИ ПРИ ОПИСТОРХОЗИИ ИНВАЗИИ

Степанова Т.Ф., Бакштановская И.В.,

Степанова К.Б., Чирко Ю.В., Арапова О.И.

*ФГУН Тюменский НИИ*

*краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора*

Описторхозная инвазия приводит к развитию хронического воспалительного процесса в желчных протоках, нарушению моторно-эвакуаторной функции, дестабилизации желчи (Поддубная и др., 2001), развитию хронического пролиферативного холангита (с различной степенью фиброза) и холецистита (Бронштейн, Малышев, 2004; Moore et al., 1988), вызывает дискинезию, дисхолию, холелитиаз, способствует нарушению синтеза липидов и желчных кислот (Бронштейн, Лучшее, 1998). Ранее (Шонин, Степанова, Емельянова, 2000) было показано, что изменения биохимических свойств желчи выявляются уже в острой фазе описторхоза и усиливаются в хронической.