

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(литературный обзор)

С.Н. Сасаева –

ГКП «Родильный дом № 1», г. Алматы

Персистирующие инфекции рассматриваются в современных условиях как одна из форм взаимодействия макро- и микроорганизма на клеточном уровне, позволяющая возбудителю длительное время находиться в организме человека. Возникновение и развитие персистирующих инфекций нередко обусловлено внутриутробным инфицированием детей. Атипичность клинических проявлений при внутриутробном заражении плода, трудность лабораторного диагноза и низкий уровень информированности врачей приводят к их поздней диагностике. Наряду с проблемами диагностики существуют проблемы терапии. Лечение персистирующих инфекций сложное, длительное и не всегда успешное, что связано с присутствием ассоциированных инфекций, резистентностью к терапии.

В последнее десятилетие в терапии внутриутробных инфекций накопился опыт применения иммуноглобулинов. Так, ряд исследователей отмечают высокую эффективность препарата иммуноглобулина для внутривенного введения у инфицированных новорожденных детей [1,2,3].

На сегодняшний день препаратом выбора для этиотропного лечения цитомегаловирусной инфекции является цитотект [4,5]. Цитотект — специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения. Его терапевтическая эффективность обусловлена активной нейтрализацией вируса цитомегалии специфическими анти-ЦМВ-антителами класса IgG, содержащимися в препарате, а также активацией процессов антителозависимой цитотоксичности.

В последние годы в терапии герпесвирусных инфекций применяется ацикловир (зовиракс). В настоящее время не существует эффективных препаратов, альтернативных ацикловиру [6,7,8,9]. Ацикловир - синтетический аналог нуклеозида тимидина. В инфицированных клетках, содержащих вирусную тимидинкиназу, происходит фосфорилирование и превращение в активное соединение - ацикловир трифосфат [10,11]. Последний, встраиваясь в синтезируемую вирусом ДНК, блокирует размножение вируса. Специфичность и высокая селективность действия обусловлены преимущественным его накоплением в клетках, пораженных вирусом герпеса. На репликацию ДНК клетки хозяина ацикловир-трифосфат практически не влияет. Однако на инфицированные цитомегаловирусом клетки ацикловир не действует, так как отсутствует фермент тимидинкиназа.

Следует отметить, что до последнего времени во многих европейских странах терапия герпесвирусных инфекций проводилась исключительно ацикловиром (и его производными). Сегодня признана ограниченность использования противовирусной монотерапии при лечении пациентов с

герпесвирусными инфекциями и предложены иммуномодуляторы в качестве потенциально нового способа лечения [12,13].

В настоящее время в качестве иммуномодуляторов все шире используются препараты интерферона. Существуют три типа [интерферонов](#): α , β и γ . Все интерфероны обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами. Противовирусный эффект интерферонов заключается в подавлении синтеза вирусной РНК и белков оболочки вируса. Механизмом этого эффекта является активация внутриклеточных ферментов. Иммуномодулирующий эффект интерферонов заключается в способности регулировать взаимодействие клеток, участвующих в иммунном ответе. Наиболее выраженными иммуномодулирующими свойствами обладает ИФН- γ , являясь продуктом Т-лимфоцитов-хелперов I типа, он вместе с другими провоспалительными цитокинами активирует макрофаги, цитотоксические Т- лимфоциты, подавляет активность В-лимфоцитов. В связи с этим, интерфероны рассматриваются как универсальный фактор неспецифической резистентности [14,15,16].

В этой связи заслуживают внимания сведения о функционировании системы интерферона у плода и новорожденного в условиях инфекционной патологии матери. В период новорожденности в становлении противoinфекционной защиты организма принимает участие только γ -звено интерфероновой системы. Однако синтез γ - интерферона снижен, особенно у недоношенных, что обуславливает нарушение показателей иммунорегуляторного индекса в сторону преобладания супрессорной активности Т-лимфоцитов и снижение киллерной активности клеток [16,17].

В исследованиях Ершова В.И. с соавторами (1996) установлено, что у новорожденных с инфекционной патологией уровень γ и α -интерферона значительно снижен по сравнению с контролем [18]. Другим важным показателем инфекционной патологии новорожденных является уровень сывороточного интерферона. Он снижается в 3-4 раза по сравнению с контролем. Результаты фундаментальных исследований по изучению роли инфекций в иммунодепрессии позволяют предположить их непосредственное действие на систему интерферона [19,20]. Подобные иммунологические сдвиги и первичность нарушения системы интерферона при внутриутробных инфекциях обосновывают применение методов специфической иммунокоррекции индукторами интерферона. Исследования *in vitro* показали, что применение интерферона вместе с антиоксидантами корригирует нарушенное функционирование системы ИФН- α [20]. Участие антиоксидантов предупреждает развитие возможных побочных эффектов ИФН на развивающийся организм.

В последние годы получила распространение терапия препаратом, полученным генно-инженерным методом – альфа 2-интерфероном (вифероном). Виферон – российский комплексный препарат, включающий в свой состав рекомбинантный интерферон α -2, витамин Е, аскорбиновую кислоту. Интерферон- α , подобно γ интерферону, обладает способностью проникать

внутри клеток-мишеней, где усиливается синтез простагландинов, увеличивается соотношение цГМФ/цАМФ. В результате пораженная клетка теряет способность синтезировать вирусную м-РНК и вирусспецифические белки. Основой для применения виферона у беременных и новорожденных послужили убедительные данные о его высокой эффективности и безопасности при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний у детей раннего возраста, в том числе у недоношенных новорожденных [21,22,23,24,25]. Основным клиническим результатом перинатальной виферонотерапии явилось двукратное уменьшение частоты тяжелых форм ВУИ, что свидетельствует о защитном действии препарата, предотвращении реализации инфицирования в манифестные формы инфекции [26,27,28,29,30].

Кроме того, применение интерферонов обосновано тем, что к группе этиотропных противовирусных препаратов развивается лекарственная устойчивость [10,30,31]. Необходимо подчеркнуть, что за последние годы прогрессивно увеличивается число исследований, посвященных изоляции вирусов герпеса и цитомегаловируса с лекарственной устойчивостью к ацикловиру от пациентов с нормальным иммунитетом. По мнению Галегова Г.А. с соавторами (2004), борьба с этим нежелательным явлением может заключаться в применении комбинации этиотропных средств с интерфероном и его индукторами. Авторы рекомендуют более широкое применение такой схемы лечения, как более эффективной [10].

Таким образом, при лечении герпесвирусных инфекций, склонных к длительной, порой пожизненной персистенции, необходима комплексная этиопатогенетическая терапия – противовирусные препараты и иммуномодуляторы. Однако, вопрос о необходимости этиотропного лечения детей с бессимптомным течением персистирующих инфекций окончательно не решен. Целесообразность назначения при этом различных иммуномодуляторов также признается не всеми учеными.

1. Александровский А.В., Кудашев Н. И., Ванько Л.В. Применение препаратов иммуноглобулина для внутривенных вливаний при герпес - и цитомегаловирусных инфекциях у новорожденных //Тезисы докл. IV Российского конгресса «Человек и лекарство». – М., 1997. – 212 с.

2. Шакирова Э.М., Горшенина Т.И., Салманидина Д.Р. и др. Иммуноглобулин для внутривенного введения в комплексной терапии внутриутробных инфекций у новорожденных //Клиническое применение иммуноглобулинов для внутривенного введения: сб. научн. статей. - Новгород, 1999. – С. 103-107.

3. Tzen K., Wu M., Wang J. et al. Prognosis of coronary arterial lesion in Kawasaki disease treated without intravenous immunoglobulin // Hsueh Huisa Chin. – 1997. - № 38. – P. 32-37.

4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Анохин В.А. Руководство по использованию иммуноглобулинов для внутривенного введения в педиатрической практике. – М., 2000. – 69 с.

5. Чешик С.Г. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция // Методические рекомендации. – М., 2001. - 31с.

6. Дементьева Г.М., Фролова М.И., Дедушкина О.И., Кузнецова Л.К., Салмова Т.С. Внутриутробные инфекции плода и новорожденного //Тезисы докл. Всерос. науч. - практ. конф. - Саратов, 2000. – С. 52-53.

7. Дементьева Г.М., Фролова М.И., Дедушкина О.И. и др. Внутриутробная герпетическая инфекция у новорожденных //Материалы III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. – М., 2000. – С. 159-161.

8. Нестеренко В.Г., Бехало В.А., Ловенецкий А.Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека. Руководство для врачей. – М., 1998. – 46 с.

9. Weber V. Biology of herpes virus infections and tagers of anti viral therapies //Int. Meet. «Skin Therapy Update, 1994». – 1994. – P. 46.

10. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Леонтьева Н.А. и др. Этиотропная лекарственная терапия вирусных инфекций // Вопросы вирусологии. - 2004. - №4. - С. 35-39.

11. Derse D., Cheng Y.C., Furman P.A. et al. //J. Biol. Chem. – 1981. – Vol. 256. – P. 11447-11451.

12. Elion G.B., Furman P.A., Fyfe J.A. et al. //Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1977. – Vol. 74. – P. 5716-5720.

13. Трунов А.Н., Ефремов А.В., Тихонова О.В., Трунова Л.А. Принципы патогенетически обоснованной диагностики при иммуномодулирующей терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Аллергология и иммунология. - 2000. - Т.1. - N4.- С.12-17.

14. Kraysky A.A., Galegov G.A. Nucleotide-type inhibitors of reverse transcriptase and chemotherapy of HIV infection // Sov. Med. Rev. Sect. E. Virol. Rev. – 1995. – Vol. 5. – P. 55-81.

15. Peters M. Update on HIV/HBV coinfection: pathogenesis and treatment // The pm.Notebook. – 2002. - Vol. 7, № 4. – P. 16-25.

16. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций //Иммунология. - 2000. - № 1. - P. 61-64.

17. Наровлянский А.Н. Клеточная чувствительность к действию интерферона при различных формах вирусной патологии //Вопросы вирусологии. - 2000. - № 3. - С.20-24.

18. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферонов. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 222 с.

19. Дидковский Н.А., Малащенко И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона — новый класс иммуномодуляторов //Аллергология. - 1998. - № 2. – С. 26–32.

20. Graso G., Muscettola M., Bocci V. The Physiological Interferon response // Proc. Soc. Exper. Biol. Med. - 1983. - Vol. 173, № 2. - P. 276-280.

21. Малиновская В.В., Деланян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон. Руководство для врачей. – М., 2006. – 55 с.

22. Малиновская В.В. Новые перспективы применения препаратов интерферона в педиатрии и гинекологии //Сб. трудов научно-практической конференции. - СПб., 1997.

23. Малиновская В.В. Виферон – новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат // Лечащий врач. - 1998. - № 1. - С. 32-37.

24. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. – Т. 44. № 3. - С.36-43.

25. О применении Виферона для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний в педиатрической и акушерской практике. Информационное письмо МЗ РФ. - М., 1999. - 13 с.

26. Патент на изобретение №2114611 /Малиновская В.В., Парфенов В.В.; опубл. - 1995.- 8 с.

27. Патент на изобретение № 218 /Малиновская В.В., Соловьева М.С., Попов В.Ф.; опубл. 10.07.02.

28. Кешишян Е.С., Малиновская В.В. Особенности системы интерферона у новорожденных. Обоснование применения препарата виферон в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний //Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006 – Т. 3. - № 1. - С. 24-28.

29. Халдин А.А., Самгин М.А., Малиновская В.В. Эффективность иммунозаместительной терапии вифероном в случаях тяжелого течения простого герпеса //Актуал пробл дерматол венерол.: сб. науч. работ ЦНИКВИ МЗ РФ. – М., 2000. – С. 22-23.

30. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешикова Е.Н. Виферон. Комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. – М.: Изд-во «ИНКО-ТНК», 2005. - 64 с.

31. Ершов Ф.И. Интерферон // Общая и частная вирусология.: В 2 т. – М., 1982. - Т. 1. - С. 323-340.

Түйін

Бұл мақалада қазіргі заман әдебиеттерінен келтірілген персистентті ағымды герпесвирусты инфекцияларды емдеу туралы мәлімет берілген. Этиотропты емнен басқа ұзақ уақытты иммунды ынталандыру емін қолдану да негізделген. Қазіргі сатыда нәрестелік кезеңінде ЦМВИ-дің этиотропты емдеуде - цитотект, ал герпес вирусты инфекцияны-ацикловир қолданылады. Патогенетикалық емінде ұзақ уақыт бойы интерферон тағайындалады, әсіресе виферон.

Summary

In this article are given a modern literary data about treatment of herpes viral infection, having persistent treatment. Except etiotropic, application long immunomodulatory therapies are proved. In quality etiotropic therapies for treatment CMV it is applied cytotect on a modern stage, since the period of the newborn to therapy herpetic infections acyclovir. Pathogenetic therapy is presented by long appointment of preparations of interferon in particular viferon.