

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ:
ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА,
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К
ТЕРАПИИ

Москва
1997

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И
МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Н. Ф. ГАМАЛЕИ

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ:
ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА,
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К
ТЕРАПИИ

Руководство для врачей

Под редакцией М.Г. Романцова, С.Ю. Голубева

Москва
1997

УДК 616-018.1-092:578.245-078

Герпетическая инфекция: вопросы патогенеза, методические подходы к терапии / Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко, М.Г. Романцов, С.Ю. Голубев, С.Г. Вишнев; Под ред. М.Г. Романцова, С.Ю. Голубева. - М., 1997. - 97 с. ISBN 5-230-08850-8.

В предлагаемом читателю руководстве представлены материалы по различным клиническим вариантам герпетической инфекции, представлена структура вирусов, вызывающих герпетические проявления, а также излагается собственный материал авторов по эффективности применения препаратов широкого спектра действия рекомбинантных интерферонов и индукторов интерферона в лечении герпетических поражений.

Адресовано широкому кругу врачей-клиницистов, аспирантам, клиническим ординаторам, студентам медицинских вузов.

Авторский коллектив: Е.И.Абрамова, С.В.Беялевская, Г.С.Брагина, В.В.Бржеский, В.В.Бумялис, С.Г.Вишнев, Т.М.Володина, В.Н.Гребенюк, М.А.Гордон, Л.А.Денисов, Ф.И.Ершов, В.А.Зарубаев, В.А.Исаков, А.Л.Коваленко, В.Н.Клейменов, В.В.Малиновская, В.И.Марченко, В.Г.Платонов, И.Н.Прозорова, В.В.Парфенов, М.Г.Романцов, Е.Е.Сомов, А.И.Синюшкин, Т.Б.Семенова, В.П.Сухинин, Е.В.Темичева, Л.П.Царевский, В.К.Ярославский.

РЕЦЕНЗЕНТЫ: А.Н. Наровлянский, доктор биол. наук; В.И. Головкин, доктор мед. наук, профессор.

ISBN 5-230-08850-8

© М.Г. Романцов,
С.Ю. Голубев, 1997

**Герпетическая инфекция:
вопросы патогенеза, методические подходы к терапии**

Руководство для врачей

Под редакцией Михаила Григорьевича Романцова,
Сергея Юрьевича Голубева

Лицензия №020345 от 14.01.1997 г.

Редактор Н.Н.Мартынюк.

Подписано в печать 8.09.1997 г. Формат 60x90 1/16.

Бум. для множит. аппаратов. Ризограф.

Усл. печ. л. 6,0. Уч.-изд. л. 6,3. Тираж 150 экз. Заказ .

Калининградский государственный университет,
236041, Калининград обл., ул. А.Невского, 14.

ВВЕДЕНИЕ

Роль вирусов герпеса в патологии человека

Изучение роли герпесвирусов в инфекционной патологии человека началось в первой четверти нашего столетия. Первым заболеванием, герпесвирусная природа которого была доказана, явился герпетический кератит.

Вирусы простого герпеса (ВПГ) являются повсеместно распространенными паразитами. Разделение этих вирусов на 2 серотипа первично было произведено на основании изучения особенностей патогенности этих агентов, путей их передачи, динамики накопления в куриных эмбрионах, деталей строения вириона и антигенной структуры. Они играют решающую роль в этиопатогенезе целого ряда самых разнообразных патологических процессов, поражают кожу, слизистые, внутренние органы, центральную нервную систему. Одно время преобладало мнение, что ВПГ-1 вызывает поражение преимущественно верхней половины тела. ВПГ-2 - поражение нижней половины тела, являясь причиной генитального герпеса и герпеса новорожденных в результате внутриутробной инфекции. Вместе с тем такое разграничение весьма условно. В настоящее время установлено, что около 16 % генитального герпеса вызвано первым типом ВПГ, а при изучении герпетического поражения ЦНС выявлена связь менингоэнцефалита с герпесом второго типа. Важнейшим элементом патогенеза инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, является развитие инфекции в чувствительных ганглиях. Именно поэтому возникают повторные поражения на одних и тех же местах, провоцирующихся различными внешними стимулами.

Существуют разнообразные клинические формы герпетической инфекции: поражение кожи, полости рта, глаз, центральной нервной системы, герпетические ОРЗ, генитальный герпес, герпес новорожденных, а также висцеральные формы (пневмония, гепатит и др.). Наиболее распространенным является кожный герпес (во всем многообразии своих проявлений) - от небольшого по площади везикулеза, преимущественно в области границы кожи и каймы губ, до распространенных поражений с выраженным регионарным лимфаденитом, интоксикацией, сопровождающей генерализованные формы инфекции, которые возникают на фоне иммунодефицитного состояния.

Генитальный герпес относится к наиболее распространенным формам герпетической инфекции. Своеобразие клинического течения с периодическими обострениями, не сопровождающимися выработкой длительного и прочного иммунитета, побуждает многих исследователей рассматривать генитальный герпес как серьезную патологию. Большинство авторов относят генитальный герпес к категории венерических болезней, отмечая частое сочетание его с другими венерическими заболеваниями. Первичным генитальным герпесом болеют чаще люди в возрасте от 14 до 29 лет, хотя имеются сведения о заболевании генитальным герпесом в детском возрасте преимущественно при неполовом пути инфицирования. С началом половой жизни у 0,5 % населения возникает рецидиви-

рующей генитальный герпес, хотя инфицирование гениталий происходит у значительно большего числа людей. Это объясняется выраженной противовирусной резистентностью организма.

В подавляющем большинстве случаев при генитальном герпесе инфицирующим агентом является ВПГ-2, однако в 10-26 % случаев генитальный герпес вызван ВПГ-1, что объясняют бытовым и орогенитальным путем заражения.

Как уже отмечалось, вирусы герпеса могут поражать самые разнообразные органы и ткани. Так, до 16% вирусных ОРЗ связаны с вирусами герпеса как этиологическими факторами. Показано участие вирусов герпеса в генезе эзофагитов, являющихся частой причиной геморрагий верхних отделов пищеварительного тракта.

Весьма часты герпетические поражения нервной системы, такие как энцефалиты, менингоэнцефалиты.

Вирусы простого герпеса могут поражать печень, вызывая герпетические гепатиты у новорожденных детей и детей до трех лет, а также у пожилых людей, что можно диагностировать прижизненно с помощью биопсии или посмертно.

Герпесвирусы связаны также с рядом онкологических заболеваний. ВПГ-2 может выступать (возможно, в ассоциации с цитомегаловирусом, хламидиями и микоплазмами) в качестве кофактора канцерогенеза, индуцируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Особенно тщательно должны обследоваться и наблюдаться женщины, у которых определяются признаки инфицированности ВПГ-2 в сочетании с вирусом папилломы человека (HPV). Такие пациентки имеют повышенный риск возникновения дисплазии и ее прогрессирования в рак шейки матки. Вирус Эпштейн-Барр способен вызывать лимфому Беркитта и назофарингеальную карциному.

Герпесвирусы являются кофакторами активации и прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа.

В последние годы появились многочисленные сообщения, указывающие на связь герпетической инфекции с таким казалось бы “неинфекционным” заболеванием, как атеросклероз.

Герпесвирусы. Классификация и свойства

Принадлежность к семейству

Herpesviridae определяется присутствием в составе вириона двухцепочной линейной ДНК, икосаэдрического капсида из 162 капсомеров, сборка которого происходит в ядре и оболочке, образующейся из ядерной мембраны.

Известно около 80 в той или иной степени охарактеризованных герпесвирусов: пять из них выделены от человека - HSV-1; HSV-2-вирусы простого герпеса 1 и 2 типа; цитомегаловирус (CMV); вирус ветряной оспы /опоясывающего лишая (VZV)/; вирус Эпштейн-Барр (EBV).

Наиболее изученные вирусы и их свойства перечислены в таблице 1.

Таблица 1

**Вирусы человека семейства Herpesviridae
(по Б. Ройзман, У. Баггерсон, 1989)**

Вирус	Общепринятое название (синонимы)	Подсе- мейство	G+C, мол. %	Свойства генома, мол.масса 10 ⁶
Герпесвирус человека 1	Вирус простого герпеса 1	α	67	E (96)
Герпесвирус человека 2	Вирус простого герпеса 2	α	69	E (96)
Герпесвирус человека 3	Вирус ветряной оспы (опоясывающего лишая)	α	46	D(100)
Герпесвирус человека 4	Вирус Эпштейн-Барр	γ	59	C(114)
Герпесвирус человека 5	Цитомегаловирус	β	57	E(145)

Вирус простого герпеса (ВПГ) один из наиболее изученных. Установлено, что только пять ВПГ способны вызывать заболевания у людей - это вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы - опоясывающего лишая (*Virus herpes zoster*), цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр, обуславливающий инфекционный мононуклеоз, и вирус В (герпесвирус обезьян Старого Света). Среди них особая роль принадлежит ВПГ, который ответственен за значительную долю инфекционной патологии человека вообще. ВПГ (*вирус herpes simplex*), к которому по морфологическим, антигенным и физико-химическим свойствам близок ВПГ второго типа: их геном включает линейную двунигчатую ДНК молекулярной массой в 92-102 мегадальтон и коэффициентом седиментации 55S. Вирионы размером 160-180 нм имеют сложное строение и состоят из внешней оболочки, происходящей из мембран клеток, с отростками на поверхности, икосаэдрического капсида в форме двадцатигранника из 162 частично полых капсомеров и внутреннего нуклеотида, представленного ДНК в комплексе с белком. Помимо ДНК и белка в структуре вирионов обнаружены спермин, спермидин, липиды, глико- и липопротеиды. При центрифугировании в градиенте плотности хлорида цезия плавающая плотность вируса достигает 1,27-1,29 г/см³, капсида - 1,305 г/см³.

ВПГ относится к термолабильным, при температуре 50-52 °С он инактивируется через 30 минут, способен сохраняться в течение 1 месяца при температуре -70°С в течение 3-4-х месяцев. Устойчивость вируса к воздействию температурных факторов возрастает при добавлении в воздушную вирусосодержащую суспензию ионов натрия, аминокислот, белка и доведении рН среды до 6,5-6,9. Вирионы проявляют достаточную устойчивость к ультразвуку, повторному замораживанию и оттаиванию; чувствительны к воздействию эфира и УФ-облучению.

На основании изучения антигенной структуры ВПГ разделены на вирусы 1 и 2 типов, характеризующиеся тропностью к коже и слизистым оболочкам и поражающие соответственно кожу, половые органы, слизистые оболочки.

Проникновение вириона в клетку осуществляется путем пиноцитоза с довольно медленным (2-3 часа) образованием вакуоли, посредством которой он попадает в цитоплазму. В пиноцитической вакуоли происходит дезинтеграция вириона с освобождением нуклеиновой кислоты от окружающих ее белковых оболочек. Период репродукции ВПГ достигает 10 часов, при этом его белковые структуры синтезируются в цитоплазме инфицированной клетки уже через 2-3 часа после заражения, а максимума этот процесс достигает спустя 7-10 часов. Образование вирусной ДНК начинается к концу 2-3-го часа с момента проникновения вириона в клетку и достигает максимальной интенсивности через 7 часов. Формирование вириона до стадии нуклеокапсида, покрытого внутренним слоем внешней оболочки, завершается в ядре. При выходе из ядра образуется внешняя оболочка наружной мембраны за счет внутренней пластинки перинуклеарной оболочки, чем завершается формирование вириона, после чего он по каналам эндоплазматического ретикулума транспортируется к поверхности клетки. Только в таком виде вирион обладает инфекционными свойствами. “Голые” вирусные частицы неинфекционны или это свойство у них выражено слабо. Свободные инфекционные вирионы определяются через 10, а максимальные их количества определяются через 15 часов после заражения.

Морфологические изменения в зараженных клетках при герпетической инфекции выражены достаточно четко. Уже спустя 1 час после заражения в культуре появляются гигантские клетки-поликарициты, представляющие собой симпласты, возникшие под действием симпластообразующего фактора, являющегося гликопротеидом, который не входит в состав вириона ВПГ, а образуется в клетке в процессе герпетической инфекции. Естественно, что образование поликарицитов нарушает рост монослоя и приводит к дегенеративным изменениям в нем. Другое проявление цитопатического эффекта ВПГ - так называемая баллонизирующая дегенерация. Для нее характерно возникновение округленных клеток, образующих конгломераты, с последующим отторжением их от поверхности стекла. Кроме этого, во всех типах культивируемых клеток, зараженных ВПГ, образуется ДНК-содержащие внутриядерные включения, на ранних стадиях заполняющих центр ядра и окрашивающихся гематоксилин-эозином в голубоватый цвет, а на поздних - в розоватый.

Для ВПГ характерно выраженное влияние на хромосомный аппарат, приводящее к задержке митотического процесса и появлению хромосомных aberrаций, связанных с X-хромосомой и 7-м участком I-ой хромосомы человека.

В связи с интенсивным изучением вируса иммунодефицита человека в последние годы появились неизвестные ранее экзогенные ретровирусы человека. Работы различных исследователей позволили охарактеризовать их как В-лимфотропные ретровирусы человека (HBLV). Последующие исследования послужили основанием назвать новые вирусы - вирусами герпеса 6 и 7 типа (Furukawa M., Josephs S. 1986;1994).

Вирус герпеса-6 имеет суперкапсидную липидсодержащую оболочку и электронно-плотный икосаэдрический нуклеокапсид размером 95 и 105 нм, состоящий из 162 камсомеров, содержащий геном вируса, представленный двунитевой ДНК. Вирус имеет размер от 160 до 200 нм и состоит из 25-29 полипептидов с молекулярной массой от 19 до 200 КД, часть из которых представлена клеточными белками (Harnett G., Barr T., 1994).

Рестрикционный анализ ДНК ВГЧ-6 установил вариабельность генома различных изолятов вируса, что обуславливает некоторые различия их биологических свойств. Сравнение первичной структуры геномов ВГ 6 и ЦМВ обнаружило их определенное сходство (Frenkel N., Agut H., 1939;1989), что свидетельствует о тесной связи геномов этих двух вирусов.

Изучение биологических свойств ВГЧ-6 показало, что он инфицирует широкий спектр клеток. Созревание вирионов происходит в ядрах инфицированных клеток, а их выход осуществляется путем экзоцитоза и при деструкции клеток. Тропизм ВГЧ-6 не только к В-клеткам, но и Т-клеткам (СД2+, СД4+, СД5+, СД7+, СД8+, СД15+, СД19+, СД20+, СД38+), а также к глиальным клеткам подтверждает гипотезу о важной роли вируса в усилении гибели СД4+-Т-клеток при ВИЧ-инфекции за счет киллерного (литического) действия на них. Особый интерес обусловлен тем, что ВГЧ-6 поражает те же клетки, что и ВИЧ и у большинства больных ВИЧ-инфекцией отмечается активная инфекция ВГЧ-6 (Harnett G., Barr T., 1990).

В 1990 году в процессе изучения ВИЧ-1 было отмечено, что в 13-дневных культурах неинфицированных активированных СД4+ Т-клеток, полученных от здорового 26-летнего обследуемого, развивается спонтанный цитопатический эффект, при этом клетки свободны от ВИЧ, что подтверждалось отсутствием р24ВИЧ и ревертазной активности. При дальнейших исследованиях данный изолят охарактеризован и обозначен как ННВ-7-ВГЧ-7 (Chou S., Scott K., 1990).

Обследуемый, от которого был изолирован вирус НН7-ВГЧ-7, оставался здоровым в течение года и до этого не имел проявлений инфекции, за исключением опоясывающего лишая, перенесенного 4 года назад; он был негативным в отношении гепатита В и ВИЧ-инфекции. Позднее вирус с аналогичными характеристиками был выделен и другими учеными. Z.Berneman (1992) изолировал ВГЧ-7 от больного с синдромом хронической усталости, причем вирус обладал способностью инфицировать СД4+ и СД8+-лимфоциты и незрелые Т-клетки.

Z.Jasufumi (1993) сообщил о выделении ВГЧ-7 из слюны 87 % взрослых здоровых (персонал лабораторий) и 70 % детей старше года, посещающих детские отделения больниц, тогда как у детей 1-го года вирус не выделялся. В крови доноров ДНК ВГЧ-7 выявлена у 97,3 % обследованных лиц. Носительство генома ВГЧ-7 продолжалось до 53 недель (Kondo K., 1990). Одним из наиболее характерных свойств герпесвирусов является их способность оставаться в латентном состоянии в "хозяине", в котором он размножается. Механизм, обеспечивающий латентность, определяется действием специальных вирусных генов, а также ассоциаций вирусов с клетками (Gravell M., 1971; Roizman B., 1973).

Представители семейства Herpesviridae разбиты на основе их биологических свойств на три подсемейства - α , β и γ (альфа, бетта и гамма-вирусы; Matthews R., 1982).

Альфа герпесвирусы характеризуются широким спектром “хозяев”, относительно коротким репродуктивным циклом, быстрым распространением по клеточной культуре, эффективным разрушением зараженных клеток и способностью существовать в латентной форме, преимущественно в ганглиях. В подсемейство входят HSV-1 и 2.

Бетта герпесвирусы - для этого подсемейства характерен ограниченный спектр “хозяев”. Репродуктивный цикл идет долго и заражение распространяется по культуре клеток медленно, при этом наблюдается цитомегалия, легко возникает и поддерживается персистентная инфекция в культуре. Вирус поддерживается в латентной форме в секреторных железах, лимфоретикулярных клетках, почках. В состав этого подсемейства входят CMV.

Гамма герпесвирусы - все вирусы этого подсемейства реплицируются в лимфобластоидных клетках, вызывают литическую инфекцию в эпителиоидных клетках и фибробластах. Вирусы этой группы специфичны к Т- и В-лимфоцитам. Входят в подсемейство EBV, MDV.

Герпесвирусы не удается группировать ни по морфологии вириона, ни по общим признакам, характерным для их репродуктивного цикла. Различия между ними обнаруживаются и при анализе структуры их генома, и специфических особенностей репродуктивного цикла, и действия вирусов на клетки.

Интерес к герпес-вирусам связан с их способностью вызывать опасные инфекции. Объектами интенсивного изучения служат многие герпесвирусы человека, но больше всего работ проведено на альфа герпесвирусах (HSV-1, HSV-2, PSV, EHV-1 и т.д.).

Основными компонентами всех вирусов являются нуклеиновая кислота и белок, причем каждый вирион (частица зрелого инфекционного вируса) содержит один вид нуклеиновой кислоты - ДНК или РНК. Все вирионы имеют белковую оболочку (капсид), а некоторые - еще и дополнительную внешнюю липопротеиновую оболочку (пеплос) с выступами (пепломерами) из вирусспецифических гликопротеидов. Капсид предохраняет нуклеиновую кислоту от воздействия факторов среды, обеспечивает адсорбцию вируса на клетке, состоит из морфологических субъединиц - капсомеров, с ними связаны антигенные и иммуногенные свойства вируса. Комплекс, состоящий из капсида и заключенной в нем нуклеиновой кислоты, носит название нуклеокапсида.

Несмотря на разнообразие существующих механизмов передачи: воздушно-капельный, кишечно-оральный, через кожный покров и слизистые, также с помощью членистоногих переносчиков, путем механического переноса или развития вируса в теле переносчика, также возможно заражение и при внутриутробном развитии (Жданов В.М., 1966). В последние годы описан околоуrogenитальный путь (Бароян О.В., Шаткин А.А., 1969; Майчук Ю.Ф., 1981). Заражение вирусом осуществляется прежде всего на клеточном уровне. Существуют два основных типа взаимодействия системы “вирус-клетка”. Все не опухолеродные

вирусы вызывают цитодальную реакцию, т.е. быструю дегенерацию и гибель пораженных клеток. Для опухолеродных вирусов характерна длительная связь с клеткой-хозяином. В результате в клетке резко изменяются биологические свойства и возрастает способность к росту. 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 - герпес-вирусный нуклеокапсид постепенно “выталкивается” сперва 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.

Вирион: морфологические субъединицы

Вирион вируса герпеса состоит из четырех структурных элементов: сердцевин; икосаэдрического капсида; электронноплотного материала, распределенного вокруг капсида, обозначаемого как тегумент и наружной мембраны, или оболочки, окружающей капсид и тегумент.

Сердцевина зрелого вириона содержит вирусную ДНК.

Капсид обладает рядом структурных признаков: имеет 100 нм в диаметре и состоит из 162 капсомеров.

Тегумент практически не виден на тонких срезах, но при окрашивании выглядит как волокнистый материал. Количество материала определяется вирусом, а не клеткой-“хозяином”, его распределение носит ассиметричный характер.

Оболочка вируса имеет трехслойный вид, формируется из модифицированных участков клеточных мембран, содержит многочисленные выступы -“шипы”.

Размер вирионов у герпесвирусов колеблется от 120 до ~300 нм, эти вариации обусловлены толщиной тегумента и состоянием оболочки. (Wildy P., 1963; Heine J., 1974; Nazerian K., 1974; Roizman B., 1979; Vlazny D., 1982).

ДНК, выделенная из вирионов вируса герпеса, представляет собой двухцепочечную молекулу, содержит в своем составе рибонуклеотиды. ДНК разных герпесвирусов различаются по молекулярной массе (от 80×10^6 до 150×10^6). Вариации в размерах ДНК не являются отражением различий между индивидуальными герпесвирусами. Состав оснований ДНК герпесвирусов в моль-процентах (G+C)-пар колеблется от 32 до 74. Очищенные вирионы герпесвирусов содержат от 15 до 35 видов структурных белков.

Вирионы HSV-1 и HSV-2 содержат 4 гликопротеина, обозначаемые как gB(VP7-VP8,5); gC(VP8); gD(VP17-VP18); gE(VP12,3-VP12,6).

Есть сообщение о существовании гликопротеина HSV-2-gG.

Гликопротеины gB, gC, gD, gE - сульфатированы, функции gD, gE, gG - неизвестны, gE - есть Fc-рецептор; gC - обладает Сзв - связывающей активностью.

Капсид состоит из 6 полипептидов. Пустые капсиды меньше по размерам, в них недостаток одного белка, который в ДНК-содержащих капсидах расположен на поверхности и подвергается модификации путем разрезания во время или сразу после образования оболочки. В очищенном вирусе присутствует АТФ-аза и протеинкиназа, последняя активируется при разрушении и остается в составе капсид-тегументных структур (Rubensfein D., 1972; Spear P., 1976; Strand B., 1976; Lemaster S., 1980; Roizman B., 1962, 1984;).

Репликация герпесвирусов

Основные этапы репликативного цикла представлены на рис. 2. Заражение начинается с прикрепления вируса к клеточным рецепторам, затем происходит слияние оболочки вируса с плазматической (или эндосомной) мембраной и лишенной оболочки капсид переносится к порам в ядерной мембране, через которые ДНК вируса попадает в ядро.

Транскрипция и репликация вирусной ДНК, а также сборка капсидов происходит в ядре. Вирусная ДНК транскрибируется в ходе репродуктивного цикла клеточной РНК-полимеразой II при участии на всех стадиях цикла ряда вирусных факторов. Синтез продуктов вирусных генов строго регулируется. Экспрессия вирусных генов координирована и представляет собой последовательно развернутый во времени каскад событий. Более 50 генных продуктов образуют по меньшей мере пять групп, отличающихся друг от друга по характеру регуляции синтеза на транскрипционном и посттранскрипционном уровне.

Некоторые из генных продуктов относятся к ферментам или ДНК-связывающим белкам, вовлеченным в синтез ДНК. Основная масса вирусной ДНК синтезируется по механизму катящегося кольца, одновременно происходит изомеризация и упаковка ДНК.

Сборка вируса складывается из нескольких стадий: внутри уже сформировавшихся капсидов упаковывается ДНК, вирусы созревают и выходят из клетки через плазматическую мембрану. Весь процесс длится от 12 часов и более чем до 70 часов.

События на начальных стадиях заражения происходят по следующей схеме: прикрепление; проникновение капсида в зараженную клетку; выход вирусной ДНК из капсида; экспрессия вирусных генов; синтез вирусной ДНК, сборка и

выход вируса из зараженной клетки; созревание ДНК и сборка вирионов; выход из клетки; судьба зараженной клетки* .

Рис. 1. Схематическое изображение фаз инфекции и репликации вируса простого герпеса.

а - адсорбция вириона на поверхности клетки и проникновение его в цитоплазму (1 - цитоплазма, 2 - ядро, 3- фазы внедрения вириона в клетку); **б** - дезинтеграция вириона (1 - утолщенная ядерная мембрана, 2 - вирусный структурный белок, 3 - вирусная нуклеиновая кислота, 4 - вирусный фермент); **в** - формирование нуклеокапсидов (1); **г** - выход зрелых вирионов (1) из клетки. Нуклеокапсиды

* См.: Вирусология: Руководство: В 3 т. / Под ред. Б.Филдса, Д.Найпа. М.: Мир, 1989. - Т. 3. - С. 201-227.

высвобождаются из ядра почкованием с формированием из элементов его мембраны наружной оболочки (пеплоса).

Краткая вирусологическая терминология^{**}

АНТИГЕНЫ (АГ) - чужеродные белковые вещества или другие высокомолекулярные соединения, вызывающие в организме животных и человека ответную иммунную реакцию - образование антител. Вирусные АГ могут быть вирионными (входящими в состав вирионов) и вирусиндуцированными (находящимися в зараженной клетке). Вирионные АГ могут представлять простые белки, состоящие из одной полипептидной цепи или из нескольких полипептидов.

АНТИТЕЛА (АТ) - особые вещества белкового происхождения (иммуноглобулины), образующиеся под воздействием различных антигенов и нейтрализующие их вредное воздействие. Обеспечивают специфическую защиту против инфекций (в том числе вирусных). АТ вырабатываются плазматическими клетками (лимфоциты В) при тесном их взаимодействии с лимфоцитами Т и макрофагами. Продукция АТ подчиняется общим закономерностям биосинтеза белков и происходит на рибосомах плазматических клеток. Кодирование синтеза специфических иммуноглобулинов осуществляется системой ДНК-РНК-клетка, а антиген осуществляет пусковую функцию.

АНТИИДИОТИПИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА - это антитела к антителам против вирусных антигенов, которые по своей структуре сходны с антигеном и способны индуцировать гуморальный и клеточный иммунный ответ.

БЕЛКИ ВИРУСНЫЕ - высокомолекулярные органические вещества, построенные из аминокислот. Пространственный порядок (чередование) аминокислот определяется генетической информацией, характеризует особенности белка. Различают структурные и неструктурные вирусные белки.

ВАКЦИНЫ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ обеспечивают специфическую защиту против вирусных инфекций. Существуют следующие виды противовирусных вакцин: 1) живые, 2) инактивированные (убитые), 3) субъединичные, 4) генноинженерные и 5) синтетические.

ВИРУСЕМИЯ - проникновение вируса в кровяное русло. В кровь вирусы могут поступать из лимфатической системы, клеток эндотелия сосудов и переноситься лимфоцитами.

ВИРУСНАЯ ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ (ВИ) - исключение возможности размножения в одних и тех же клетках других неродственных, а в некоторых случаях и родственных вирусов. В отличие от действия интерферона ВИ связана не с реакцией генома клетки на вирусную инфекцию, а с тем, что первый вирус образует в клетке специфические продукты, препятствующие размножению в клетке другого вируса.

^{**} См.: Противовирусные средства / Под ред. М.Г. Романцова.- СПб., 1996. - С. 40-54.

ВИРУСНЫЕ ВКЛЮЧЕНИЯ (ВВ) - особые внутриклеточные образования, развивающиеся при некоторых вирусных инфекциях. ВВ располагаются или в цитоплазме (вирус бешенства) или в ядре (аденовирусы). Чаще всего это сочетание скопления вирусных частиц и продуктов реакции клетки.

ВИРУСНЫЕ ДНК являются геномом ДНК-содержащих вирусов, молекулярная масса варьирует от 1×10^6 до 250×10^6 . В геномах, представленных двунитчатыми ДНК, информация обычно закодирована на обеих нитях ДНК. Кольцевая форма способствует устойчивости ДНК к экзонуклеазам и является удобным способом регуляции транскрипции и репликации ДНК. В составе вирионов, содержащих однонитчатую ДНК, обычно содержатся ДНК одной полярности. Исключение составляют аденоассоциированные вирусы, вирионы которых содержат ДНК либо одной полярности (+), либо другой (-).

ВИРУСНЫЕ НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ могут быть представлены как однонитчатыми, так и двунитчатыми молекулами РНК и ДНК. ДНК может быть как линейной, так и кольцевой молекулой. РНК - как непрерывной, так и фрагментированной и кольцевой молекулой.

ВИРУСНЫЕ РНК содержат геном РНК-содержащих вирусов. Способность хранить наследственную информацию является уникальной особенностью вируса.

ВИРУСЫ - это объекты, геномы которых состоят из нуклеиновой кислоты и репродуцируются в живых клетках, используя их синтетический аппарат.

ГЕН - функциональная единица генотипа, обладающая элементарной биохимической функцией (например, контролирующая синтез отдельных пептидов). Гены вирусов - фрагменты молекул ДНК (РНК) состоят из набора нуклеотидов - триплетов, в которых закодирована структура определенных соединений. Нуклеотиды, составляющие ген, способны к рекомбинации. Число генов у вирусов различное: от 3-4 у просто устроенных вирусов (например, парвовирусы) до 150 генов и больше у сложно устроенных вирусов (например, оспы).

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД - "запись" на нити нуклеиновой кислоты, определяющая специфичность белков. Единицей генетического кода является триплет (кодон), т.е. три рядом стоящих нуклеотида. Колинеарный код - определенная последовательность расположения нуклеотидов в нуклеиновой кислоте обуславливает столь же определенную последовательность в контролируемом ею белке (трансляция). Непрерывный код - последовательность нуклеотидов не имеет перерывов на всем участке нуклеиновой кислоты, на котором закодирована последовательность аминокислот данного белка. Непрерывающийся код - ни один из нуклеотидов, входящих в один триплет, не является участником другого триплета.

ГЕНОМ - это сумма генов организма, включает в себя хромосомный аппарат ядра или аналогичной ему структуры. В составе генома имеются структурные гены, кодирующие определенные биополимеры. Геном вирусов животных является гаплоидным. Исключение составляют ретровирусы, у которых диплоидный геном представлен двумя идентичными молекулами РНК. У вирусов с фрагмен-

тарным геномом (ортомиксо-, реовирусы) каждый фрагмент представляет собой один ген.

ГЕНОТИП - генетическая конструкция организма, т.е. система самовоспроизводящихся структур, определяющих передачу наследственных свойств в ряду поколений. Генотип дискретен, т.е. состоит из отдельных относительно независимых друг от друга единиц, определяющих отдельные признаки. Генотип может быть представлен тремя типами структур: хромосомным - геномом, системой плазмид - плазмидомом и цитоплазматическими - плазмоном. Все эти структуры в свою очередь состоят из генов.

ГЕНОФОНД - генетический состав популяции, т.е. совокупность всех генов, которые имеются у вируса, составляющего данную популяцию.

ГЕНЫ СТРУКТУРНЫЕ - определяют специфичность белков. Копией структурного гена является информационная РНК.

ГИПОРЕАКТИВНОСТЬ (РЕФРАКТЕРНОСТЬ) - неспособность клеток отвечать продукцией интерферона в ответ на повторное (многократное) введение индуктора. Механизм этого явления до конца не изучен. Возможно, что он связан с репрессией генов интерферона.

ГЛИКОПРОТЕИДЫ ВИРУСНЫЕ (Г) - структурные внутренние (интегральные) мембранные белки. Являются амфипатическими молекулами и состоят из наружной, гидрофильной части, которая содержит на конце аминокислотную группу (NH-конец) и погружена в липидный слой гидрофобной части, которая содержит на погруженном конце гидроксильную группу (С-конец). Основной функцией Г является взаимодействие со специфическими рецепторами клеточной поверхности, т.е. адсорбция вируса на клетке. Другой функцией Г является участие в слиянии вирусной и клеточной мембраны, что приводит к проникновению вирусных частиц в клетку. У большинства вирусов Г формируют "шипы" на поверхности вирусной частицы, длина которых достигает 7-10 нм.

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ (ГИ) осуществляется специфическими противовирусными антителами, которые нейтрализуют инфекционную активность вируса. Этот процесс может происходить двумя путями: 1) за счет необратимых конформационных изменений в основной структуре молекулы гликопротеидов и 2) путем блокады молекулами антител вирусных прикрепительных белков и нарушения тем самым связи вириона с рецепторами клетки.

ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ ВИРУСА - процесс разделения вириона на нуклеиновый и белковый компоненты после контакта с клеточной мембраной. При этом в клетку проникает вирусная нуклеиновая кислота. Дезинтеграция завершается в цитоплазме клеток, где нуклеиновая кислота освобождается от белков внешней оболочки.

ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗА - фермент, входящий в состав вирионов некоторых вирусов (герпеса). В составе вирионов вируса обнаружено по меньшей мере три различных дезоксирибонуклеазы. ДНК-аза 1 производит разрыв одной цепи вне зависимости от соседних нуклеотидов, при этом образуется свободный 3¹-ОН конец. ДНК-аза 2 производит главным образом разрывы обеих цепей ДНК, составляя 3¹-РО₄ концы.

ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА (ДНК) является геномом в основном ДНК-содержащих вирусов (покс-, герпес-, адено-, папова- и парвовирусов).

ДЕФЕКТНЫЙ ВИРУС (ДВ) - вирус, который не способен проявить все генетические функции для образования вирусного потомства. Дефектные вирусные частицы интерферируют при репродукции вируса с инфекционными вирусными частицами.

ДЕФЕКТНЫЕ ВИРУСНЫЕ ЧАСТИЦЫ (ДВЧ) представляют собой дефектную вирусную РНК с укороченным капсидным белком. ДВЧ мешают репродукции инфекционного вируса, но сами размножаются лишь при комплементации с инфекционными вирионами. Обнаружены у вирусов полиомиелита и гриппа.

ДИССЕМЕНАЦИЯ ВИРУСА (ДС) - распространение вируса в организме. Осуществляется разными путями. Основным путем ДС является гематогенный путь. В кровь вирусы проникают из лимфатической системы. Некоторые вирусы реплицируются в клетках сосудистого эпителия, могут связываться макрофагами и другими клетками крови. Существует нейрогенный путь ДС (вирусы бешенства, полиомиелита, герпеса). Скорость ДС в организме до достижения чувствительных тканей определяет длительность инкубационного периода.

ДНК ОДНОНИТЧАТЫЕ содержат вирусы, выделенные в 4 самостоятельных семейства.

ДНК ДВУНИТЧАТЫЕ - это необычный для клетки тип нуклеиновой кислоты. Вирусы, содержащие дунитчатые ДНК, называются диплорнавирусами. Особенностью диплорнавирусов является фрагментарный геном.

ДНК-ЗАВИСИМАЯ РНК-ПОЛИМЕРАЗА - фермент, копирующий ДНК на матрице вирионной РНК. Вследствие того, что этот фермент изменяет нормальное направление передачи генетической информации на обратное (РНК ДНК вместо ДНК РНК) он получил название "обратной транскриптазы". Этот фермент не инициирует рост цепи, а только удлиняет предсуществующую цепь РНК с 3¹-ОН конца. ДНК-полимеразная активность индуцируется вирусами гриппа и герпеса, оспы и некоторыми онковирусами с РНК-геномом.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ИМГП) -гомологичные или гетерологичные препараты сыворотки или плазмы, содержащие в больших концентрациях антитела против специфического вирусного антигена. Используются для профилактики и лечения соответствующих вирусных инфекций. Разработаны гомологичные ИМГП: человеческий противооспенный иммунный гамма-глобулин, иммунный глобулин против варицелла зостер, против гепатита В, бешенства, паротита.

ИНГИБИТОРЫ - неспецифические факторы иммунитета при вирусных инфекциях. Альфа-ингибиторы связаны с мукопротеинами альфа-2-глобулинов сыворотки. Устойчивы к кипячению и щелочам, разрушаются нейраминидазой. Бета-ингибиторы связаны с бета-глобулинами, термолабильные, устойчивые к нейраминидазе. Гамма-ингибиторы - термолабильные, устойчивые к нейраминидазе.

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ДНК - химические вещества, специфически блокирующие синтез ДНК. Применяются в молекулярной биологии для изучения клеток и вирусов.

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА (ИИ) - вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать в организме животного или человека продукцию интерферона. Наиболее мощными ИИ являются двунитевые РНК разных типов (например, дсРНК фагового и дрожжевого происхождения). Синтетические ИИ подразделяются на высоко- и низкомолекулярные. Примером высокомолекулярных ИИ являются синтетические полирибонуклеотиды: поли (И), поли (Ц), поли (Г), поли (Ц). Среди низкомолекулярных ИИ наиболее эффективными являются производные из класса флуоренонов (тилорон), акрида-нонов (карбоксиметилакриданон), госсипола (ГСП) и др.

ИНТЕРФЕРОНЫ (ИФН) относят к классу индуцибельных белков позвоночных (от рыб до человека). ИФН представляет собой гликопротеиды с молекулярной массой 20-30 кд.

По происхождению различают три вида и два типа ИФН.

- альфа ИФН, лейкоцитарный, продуцируется лейкоцитами;
- бета ИФН, фибробластный, продуцируется фибробластами. Оба эти ИФН принадлежат к 1 типу.

- гамма ИФН, иммунный принадлежит ко 2 типу. При индукции ИФН синтезируются два и более его типа. ИФН обладают видотканевой специфичностью. Продукция ИФН закодирована в генетическом аппарате клетки. Ген для альфа ИФН расположен в 9 хромосоме, для гамма ИФН - в 11 хромосоме. ИФН обладают противовирусным, противоопухолевым, радиопротективным, иммуномодулирующим и другими биологическими свойствами.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ ВИРУСОВ - торможение или полное подавление репродукции вируса, проникшего в клетку, уже зараженную вирусом. Первый вирус называют интерферирующим, второй - претендующим. Гетерологичная интерференция обусловлена неродственными вирусами, гомологичная - родственными.

ИНТЕГРАЦИОННАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ИВИ) возникает в результате включения вирусного генома в состав клеточного генома. При этой фазе инфекции вирусный геном реплицируется и функционирует как составная часть клеточного генома. В соответствии с моделью Кембелла для интеграции с клеточным геномом необходима кольцевая форма двунитчатой вирусной ДНК. Эта молекула ДНК прикрепляется к ДНК, в месте прикрепления обе молекулы разрезаются и образовавшиеся концы сшиваются, образуя комплекс. ИВИ характерна для некоторых ДНК-геномных вирусов (адено-, папова-, герпесвирусов и гепатита В) и является обязательной для одного семейства РНК-геномных вирусов (ретровирусы).

ИНФЕКЦИЯ - комплекс процессов, происходящих при взаимодействии инфекционного агента (например, вируса) с организмом хозяина.

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ играет основную роль в механизме противовирусного иммунитета и осуществляется Т-киллерами, которые распознают зара-

женную клетку в организме и разрушают ее (цитоллиз). Существенным фактором в клеточном иммунитете играют макрофаги, которые распознают антиген, регулируют пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, а также обладают неспецифическим цитотоксическим действием. Таким образом, зараженные вирусом клетки являются мишенью Т-эффекторов, естественных киллеров и макрофагов.

ЛАТЕНТНАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ЛВИ) - это скрытая инфекция, не сопровождающаяся выделением вируса в окружающую среду. Устанавливается определенное равновесие между вирусом и хозяином. Вирус не определяется в связи с его дефектным состоянием или в связи с персистенцией вирусных компонентов. ЛВИ может быть вызвана адено-, герпес-, ретровирусами и др.

ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД - промежуток времени между инфекцией клетки вирусом и ее лизисом.

ЛИЗИС - гибель клеток вследствие разрушения клеточного содержимого репродуцированной популяцией вируса.

ЛИМФОЦИТЫ - клетки иммунной системы. Т-лимфоциты (тимусзависимые) главенствуют в развитии клеточного иммунитета, который играет существенную роль в защите от вирусных инфекций.

В-лимфоциты (независимые от тимуса) обеспечивают выработку антител (гуморальный иммунитет). Предшественники В-клеток в костном мозге превращаются в В-лимфоциты, которые поступают в периферические лимфоидные органы и являются предшественниками трех типов плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулины классов А, М и G.

ЛИПИДЫ - нерастворимые в воде органические вещества, которые входят в состав сложноорганизованных вирусов и находятся в составе липопротеиновой оболочки (супрекапсида). Все сложноорганизованные РНК-геномные вирусы имеют в своем составе значительное количество липидов (от 15 до 35 % сухого веса). Из ДНК-геномных вирусов липиды содержат вирусы оспы, герпеса и гепатита В. Примерно 50-60 % липидов в составе вирусов представлены фосфолипидами, 20-30 % составляет холестерин.

МАТРИКСЫ (ВИРОПЛАСТЫ, ВКЛЮЧЕНИЯ) - места синтеза и сборки субвирусных структур (компонентов дочерних вирионов). Морфологически матриксы выглядят по-разному у разных вирусов. В матриксах обнаруживают значительные скопления рибосом (полисомы), в их состав входят различные клеточные структуры - мембраны, микротрубочки, осмиофильные волокна и т.п.

МАТРИЦА - порядок, основанный в одной цепочке ДНК.

НЕЙТРАЛИЗАЦИИ РЕАКЦИЯ - основана на способности иммунных антител сыворотки подавлять инфекционные свойства вирусов - их способность размножаться в чувствительных тест-системах (культура клеток, куриные эмбрионы, мыши и др.). Ставится в двух вариантах: а) неизменяемое количество сыворотки соединяют с возрастающими дозами вируса и б) разные разведения сыворотки с постоянной дозой вируса. Учет проводят, рассчитывая индекс нейтрализации.

НЕЙТРАЛИЗАЦИИ ИНДЕКС - это отношение титра вируса в ЛД₅₀ в контроле к титру вируса в присутствии сыворотки.

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ (НК) - носители наследственных свойств вирусов. Вирусы содержат лишь один тип НК - ДНК или РНК. Вирионные НК в отличие от клеточных характеризуются значительным своеобразием и представлены двумя типами: двунитевой ДНК и одонитевой РНК, а также их антитезами - двунитевой РНК и одонитчатой ДНК.

НУКЛЕОЗИДЫ - азотистые основания, присоединенные к молекуле дезоксирибозы (аденин, гуанин, цитозин и тимин) при помощи остатков фосфорной кислоты.

НУКЛЕОИД - центральная часть вириона, состоящая из нуклеопротеида - соединения нуклеиновой кислоты с белками.

НУКЛЕОКАПСИД - структура, состоящая из молекулы нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК), окруженной и соединенной с белковой оболочкой -капсидом. У сложноорганизованных вирусов нуклеокапсид может быть окружен второй внешней оболочкой - липидной, липопротеидной или гликопротеидной природы, которая обозначается как суперкапсид.

НУКЛЕОТИД - отдельное звено высокополимерной молекулы нуклеиновой кислоты, состоящее из трех компонентов: пуринового или пиримидинового основания, пятиуглеродного сахара (ДНК-дезоксирибоза, РНК-рибоза) и фосфорной кислоты.

ОСТРАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ОВИ) характеризуется образованием вирусного потомства, в результате клетка либо погибает (цитолитическая ОВИ), либо функционирует в течение некоторого периода времени, продуцируя вирусные частицы (нецитолитические). ОВИ длится относительно непродолжительный период времени и характеризуется выделением вирусов в окружающую среду. ОВИ может завершиться выздоровлением или гибелью организма.

ПИНОЦИТОЗ - процесс захватывания клеткой капелек окружающей среды, при этом участок поверхности мембраны оказывается внутри клетки. Если вирус адсорбирован на поверхностной мембране или находится в окружающей жидкости, то в результате пиноцитоза он может переноситься внутрь клетки вплоть до ядра. Этот способ проникновения вируса в клетку называется виropексисом.

ПРИКРЕПИТЕЛЬНЫЕ БЕЛКИ (ПБ) - белки на поверхности вируса, узнающие специфические группировки на плазматической мембране и обуславливающие прикрепление к ним вирусной частицы. Простоорганизованные вирусы животных содержат ПБ в составе капсида. У сложноорганизованных вирусов эти белки входят в состав суперкапсида и представлены множественными молекулами. Например, у вируса леса Семлики имеется 240 молекул гликопротеида в одном вирионе, у вируса гриппа - 300-450 гемагглютинирующих единиц, у реовируса - 24 молекулы, у аденовируса -12 фибров.

ПРОДУКТИВНАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ - инфекционный процесс, завершающийся образованием инфекционного потомства.

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ВИРУСА (ПА) - это нарезание одного или нескольких его белков. Нарезание проходит по типу точечного протеолиза путем разрезания белка на два фрагмента вирусспецифическими или клеточными протеазами. У пикорна-, тога-, ретро-, и др. вирусов этот процесс лежит в ос-

нове формирования всех структурных белков. У ортомиксо-, парамиксо-, рел-, бунья- и аренавирусов ПА подвергаются главным образом гликопротеиды.

РАЗДЕВАНИЕ ВИРУСОВ происходит после проникновения вирусных частиц в клетку и состоит в удалении вирусных защитных оболочек. Конечными продуктами раздевания являются нуклеокапсиды и нуклеиновые кислоты. Характерными особенностями этого периода репродукции вирусов являются: исчезновение инфекционной активности, появление чувствительности к нуклеазам, устойчивости к нейтрализующему действию антител и др. Раздевание происходит в лизосомах, околоядерном пространстве, на ядерной мембране, структурах аппарата Гольджи.

РЕАКТИВАЦИЯ ВИРУСА МНОЖЕСТВЕННАЯ (РАМ) - возникновение полноценных вирусных частиц внутри клетки, зараженной несколькими вирионами одного и того же штамма вируса, частично инактивированного ультрафиолетовыми лучами или теплом. В клетке присутствуют вирусные частицы одного и того же штамма, обладающие одинаковой наследственностью. В основе РАМ лежит кооперативный процесс, при котором вирионы с поражением разных генов дополняют друг друга путем генетической рекомбинации.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ - устойчивость микроорганизмов, в том числе вирусов, к химиопрепаратам и антибиотикам.

РЕКОМБИНАЦИЯ - взаимный обмен генетическим материалом между вирионами, проникшими в клетку. Рекомбинантные частицы вируса - гибриды - обладают новыми свойствами, заимствованными от обоих родительских штаммов. Возможен обмен полными генами - межгенная рекомбинация, а также участками одного и того же гена - внутригенная рекомбинация.

РЕПЛИКАЦИЯ - синтез молекул нуклеиновой кислоты, гомологичных геному.

РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСНЫХ ДНК - процесс построения частиц ДНК из одной путем расхождения двух нитей исходной ДНК и комплементарного присоединения к каждой нити недостающих звеньев. Обе новые частицы ДНК являются точными копиями исходной. В процессе репликации принимает участие ДНК-полимераза.

РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСНЫХ РНК - синтез геномных РНК. Это уникальное явление, присуще лишь РНК-содержащим вирусам. Осуществляется вирусспецифическими РН-РНК-полимеразами (репликазы). В клетках нет аналогов этих ферментов. Репликация однонитчатых РНК складывается из двух этапов: 1) образование комплементарной геному матрицы и 2) образование копий генома. У РНК-геномных вирусов с двунитчатым геномом (реовирусы) репликаза, функционирующая на матрице двунитчатой РНК, использует РНК только одной полярности (минус нить) в качестве матрицы для синтеза комплементарных РНК.

РИБОСОМА (Р) - составная часть клетки, где осуществляется синтез белка. Р состоит из двух субъединиц (большой и малой), каждая из которых содержит по одной молекуле рибосомной РНК и несколько белков. Рибосомные РНК синтезируются в ядре на матрице ДНК посредством РНК-полимеразы. Р прокариоти-

ческих клеток состоят на 60-65 % из рРНК и на 35-40 % из белка. В эукариотических клетках они содержат 50 % рРНК и 50 % белка.

РНК (РИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА) - полимер, отличающийся от ДНК заменой дезоксирибозы на рибозу и тимина на урацил. Различают РНК-посредники (информационные, транспортные и рибосомные) и РНК, входящие в состав вириона.

РНК ДВУНИТЧАТЫЕ - необычный для клеток тип нуклеиновой кислоты обнаружен у рео- и ротавирусов. Вирусы, содержащие подобный геном, называются диплорнавирусы. Общей их особенностью является фрагментированное состояние генома. Так, геном реовирусов состоит из 10, а ротавирусов из 11 фрагментов.

РНК ОДНОНИТЧАТЫЕ - молекулы однонитчатых вирусных РНК существуют в форме полинуклеотидной цепи со спирализованными ДНК-подобными участками. Вирусы, содержащие однонитчатые РНК, делятся на две группы. Первая группа - вирусный геном обладает функциями иРНК, т.е. может непосредственно переносить закодированную в нем информацию на рибосомы. Вирусы, содержащие такие РНК (пикорна-, тога-, корона-, ретровирусы), обозначены как “плюс-нитевые”, или вирусы с позитивным геномом. Вторая группа РНК-геномных вирусов содержит геном в виде однонитчатой РНК, которая сама не обладает функциями иРНК. Синтез этой РНК (транскрипция) осуществляется в зараженной клетке на матрице геномной РНК с помощью вирусспецифического фермента - транскриптазы. Геном этих вирусов обозначен как “минус-нитевые”, или вирусы с негативным геномом (ортомиксо-, парамиксо-, бунья- и рабдовирусы). Существуют вирусы, содержащие как “плюс-нитевые”, так и “минус-нитевые” РНК (аренавирусы).

РНК ИНФОРМАЦИОННАЯ (РНК-ПОСРЕДНИК, МЕССЕНЖДЕР-РНК, иРНК, мРНК) (синоним МАТРИЧНАЯ) переносит на рибосомы клеток информацию о синтезе вирусных белков, закодированных в вирусной ДНК. иРНК прикрепляется к рибосомам и на их поверхности вдоль иРНК укрепляются тРНК с прикрепленными к ним аминокислотами. иРНК содержит только четыре основания - аденин, гуанин, цитозин и урацил. Она синтезируется в ядре в процессе транскрипции, в ходе которой нуклеотидная последовательность одной из цепей хромосомной ДНК транскрибируется (переписывается) с образованием одиночной цепи иРНК.

РНК РЕПЛИКАЗА - фермент, способный использовать в качестве матрицы вирусную РНК для синтеза новой РНК. В клетке этот фермент отсутствует и кодируется РНК-геномными вирусами.

РНК РИБОСОМНАЯ (рРНК) - высокополимерная (структурная) РНК, участвующая в образовании рибонуклеопротеидов клетки. На долю рРНК приходится до 65 % массы рибосом.

РНК ТРАНСПОРТНАЯ (тРНК) (синоним РНК-ПЕРЕНОСЧИК) - низкомолекулярная РНК, переносящая молекулы аминокислот на рибосомы. Молекула тРНК представляет собой однонитчатую РНК со сложной структурой в виде кленового листа. Один ее конец связывается с аминокислотой, а другой - с нуклеотидами

иРНК, которым они комплементарны. Молекулярная масса тРНК колеблется от 23000 до 30000.

СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНА (СИ) - является важнейшим фактором неспецифической резистентности организма. Наряду со специфическим иммунитетом она обеспечивает защиту организма от множества неблагоприятных воздействий. СИ осуществляет в организме контрольно-регуляторные функции, направленные на сохранение клеточного гомеостаза. Важнейшими из этих функций являются - противовирусная, противоклеточная, иммуномолирующая и радиопротективная.

СМЕШАННАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (СВИ) возникает при заражении клетки двумя или несколькими разными вирусами. При этом возможны следующие типы взаимодействия вирусов: один из вирусов подавляет репродукцию другого (интерференция); один вирус усиливает репродукцию второго (комплементация или экзальтация); оба вируса не оказывают существенного влияния на процесс репродукции друг друга.

ТИТР ВИРУСА - наименьшая доза вирусосодержащего материала, вызывающая гибель животных и/или соответствующие изменения в культуре клеток (ЦПД, бляшкообразование и др.). При титровании на животных за единицу принимают то наименьшее количество вируса, которое вызывает гибель 50% животных (ЛД₅₀) куриных эмбрионов (ИД₅₀). В реакции гемагглютинации за титр вируса принимают то наибольшее разведение, при котором еще наблюдается агглютинация эритроцитов не менее чем на два креста (1 агглютинирующая единица).

ТРАНСЛЯЦИЯ - процесс переноса генетической информации с иРНК на специфическую последовательность аминокислот. Процесс трансляции состоит из трех фаз: 1) инициации, 2) элонгации и 3) терминации. Инициативная трансляция основана на узнавании рибосомной иРНК и связывании с ее особыми участками. В результате формируется инициаторный комплекс: иРНК, малая рибосомная субъединица, аминоацил -Т-РНК, несущая инициаторную аминокислоту. Элонгация трансляции - это процесс удлинения наращивания полипептидной цепи, основанный на присоединении новых аминокислот с помощью пептидной связи. Терминация трансляции включает процесс, когда рибосома доходит до терминирующего кодона в состав иРНК и полипептидная цепь освобождается от полирибосомы.

ТРАНСКРИПЦИЯ - механизм, с помощью которого специфическая информация, закодированная в ДНК, передается на иРНК. Нити ДНК в участке транскрипции разделяются и функционируют как матрицы, к которым присоединяются комплементарные нуклеотиды посредством спаривания комплементарных оснований (аденин-урацил, гуанин-цитозин). Транскрипция осуществляется с помощью специального фермента-РНК-полимеразы, связывающей нуклеотиды за счет образования 3¹-5¹-фосфодиэфирных мостиков. Продуктами транскрипции являются иРНК.

ХИМИОТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ХВИ) - самостоятельный раздел вирусологии, представляющий направление исследований по разработке анти-

вирусных препаратов. Основы ХВИ заложены более 30 лет тому назад. Основным принципом ХВИ является специфическое повреждение одного или нескольких этапов вирусной репродукции без существенного влияния на метаболизм инфицированной клетки-хозяина и макроорганизм в целом.

ХРОНИЧЕСКАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ - длительно текущий патологический процесс, характеризующийся периодами ремиссий и обострений, когда вирус выделяется в окружающую среду. Заболевание при этом либо не проявляется, либо связано с иммунопатологическими нарушениями.

ЦИТОПАТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ (ЦПЭ) - нарушение жизнедеятельности и дегенерации клеток под влиянием развития в них вируса, которое заканчивается гибелью клеток (деструкция). ЦПЭ является результатом: нарушения нормальной жизнедеятельности клеток в результате механического повреждающего действия вирусных компонентов на вирусные структуры - повреждение лизосом, результатами чего является освобождение высокоактивных лизосомальных ферментов, вызывающих аутолиз клетки - специфического повреждающего действия вирусов на клеточные макромолекулы. ЦПЭ используется в лабораторной диагностике вирусных инфекций.

ЦПД₅₀ - цитопатогенная доза 50% - минимальное количество вирусосодержащего материала, вызывающее цитопатогенный эффект в половине взятых в опыт проб с культурой клеток.

ЭЛЮЦИЯ ВИРУСА - освобождение адсорбированного на поверхности клеток вируса и выделение его в окружающую среду.

ЭНДОЦИТОЗ РЕЦЕПТОРНЫЙ - проникновение вируса в клетку путем слияния оболочки с плазматической мембраной. У оболочечных вирусов слияние обусловлено взаимодействием вирусного белка слияния с липидами клеточных мембран, в результате чего вирусная липопротеидная оболочка интегрирует с клеточной мембраной, а внутренний компонент вируса проходит внутрь клетки. У безоболочечных вирусов один из поверхностных белков также взаимодействует с липидами клеточных мембран, в результате чего внутренний компонент вириона проходит через мембрану.

Основы патогенеза вирусных инфекций

Достижения молекулярной биологии и вирусологии последних лет способствовали выявлению деталей биохимических механизмов внутриклеточной репродукции вирусов.

Для того, чтобы начать заражение и вызвать заболевание, вирус должен проникнуть в организм “хозяина” и вступить в контакт с чувствительными тканями и клетками. В результате происходит репликация вируса и повреждаются клетки. Этот процесс и лежит в основе клинического проявления болезни, вызываемой вирусами. Одни вирусы (такие, как вирус гриппа, респираторные вирусы) реплицируются и вызывают клинические проявления в месте проникновения (в респираторном эпителии). Другие (такие, как вирус полиомиелита и прочие энтеровирусы) - проникают в организм “хозяина” через пищеварительный тракт, а

затем распространяются на другие органы, в частности на нервную систему, где и вызывают проявление главных клинических симптомов.

Таким образом, исход инфекции и способность вирусов вызывать заболевание определяется взаимодействием многих “хозяйских” и вирусных факторов.

Типичный вирус представляет собой в морфологическом отношении частицу, состоящую из ядра, окруженного белковой оболочкой (капсидом). Ядро состоит из ДНК или РНК и представляет собой генетический материал.

Вирусные ДНК являются геномом ДНК-содержащих вирусов, молекулярная масса варьирует от 1×10^6 до 250×10^6 . В геномах, представленных двунитчатыми ДНК, информация обычно закодирована на обеих нитях ДНК. Кольцевая форма способствует устойчивости ДНК к экзонуклеазам и является удобным способом регуляции транскрипции и репликации ДНК. В составе вирионов, содержащих однострочную ДНК, обычно содержатся ДНК одной полярности. Исключение составляют аденоассоциированные вирусы, вирионы которых содержат ДНК либо одной полярности (+), либо другой (-).

Вирусные РНК содержат геном РНК-содержащих вирус. Способность хранить наследственную информацию является уникальной особенностью вируса.

Вирусные нуклеиновые кислоты могут быть представлены как однострочными, так и двунитчатыми молекулами РНК и ДНК. ДНК может быть как линейной, так и кольцевой молекулой. РНК - как непрерывной, так и фрагментированной и кольцевой молекулой.

Капсид, защищенный геномом от действия ферментов, состоит из множества частиц кубической или прямоугольной формы (от греческого слова “capsa” - ящик, вместилище - симметричная белковая оболочка, в которую заключена центральная часть вириона - нуклеоид. Капсиды построены из белковых субъединиц - капсомеров, собранных строго определенным образом в соответствии с относительно простыми геометрическими принципами. Существуют два типа капсидов - спиральные и изометрические или квазисферические. У ряда сложноорганизованных вирусов в составе капсида имеются ферменты, осуществляющие транскрипцию и репликацию вирусного генома (РНК- и ДНК-полимеразы), а также ферменты, модифицирующие концы иРНК).

Вирусы не имеют собственных механизмов для синтеза белков и репликации. С этой целью они используют соответствующие механизмы клетки “хозяина”.

Таблица 2

**Стадии вирусного патогенеза
(FENNER Fetal)**

Организм “хозяина”	Клетка
Проникновение вируса в организм “хозяина”	Адсорбция
Первичная репликация	Проникновение
Распространение вируса внутри организма “хозяина”	Разделение
Клеточный и тканевый тропизм и клеточные рецепторы	Транскрипция
Повреждение клеток	Трансляция

Иммунный ответ и защитные факторы организма “хозяина” | Сборка вируса
Персистенция вируса, латентность, медленные вирусные инфекции | Выход из клетки

Капсидные оболочки вирусов (выполняют функцию защиты вирусного генома от неблагоприятных воздействий внешней среды) различаются по химической структуре, чем обуславливается появление к ним специфических антител, реагирующих только с гомологичным вирусом или с данным серотипом вируса. Защита против вируса затруднена наличием у ряда форм вирусов серотипов, различающихся по антигенной структуре. В результате трансформации клетки вирусом появляются новые антигены, которые могут быть расположены внутриклеточно и на поверхности клетки.

На ранних стадиях репродукции осуществляется подготовка вирусных структур к инициации инфекции: вирусная частица должна прикрепиться к поверхности клетки, проникнуть в нее, утратить внешние оболочки, а освободившийся внутренний компонент, “запускающий” инфекционный процесс, должен быть транспортирован в надлежащий участок клетки. Эти процессы протекают при кооперативном взаимодействии вируса с клеткой благодаря “мимикрии” вируса под необходимые для жизнедеятельности клетки частицы.

Поздние стадии направлены на синтез вирусспецифических молекул вирусных нуклеиновых кислот и белков. Они включают в себя синтез иРНК (транскрипцию), которая осуществляется с помощью специального фермента - РНК-полимеразы, связывающей нуклеотиды за счет образования 3¹-5¹-фосфодиэфирных мостиков.

Заключительный этап инфекционного цикла - “сборка” вириона по принципу самосборки и выхода его из клетки. В этих процессах участвуют клеточные механизмы.

Процесс репродукции можно разделить на несколько этапов: адсорбция вируса на клетке, проникновение вируса внутрь клетки, синтез новых белков и нуклеиновых кислот, сборка вирусной частицы - синтез компонентов вирусных частиц в клетке разобщен и может протекать в разных структурах ядра и цитоплазмы. У простоорганизованных вирусов, состоящих из нуклеиновой кислоты и нескольких полипептидов, сборка состоит во взаимодействии этих молекул и формировании провирионов, которые затем в результате модификации капсидных белков превращаются в вирионы. У сложноустроенных вирусов сборка осуществляется многоступенчато. Взаимодействие с внутренними белками приводит к формированию нуклеокапсидов или сердцевин. С ними взаимодействуют белки внутренних и наружных оболочек.

Проникновение вируса в организм “хозяина”. Большая часть вирусов проникает в организм “хозяина” через барьеры слизистых дыхательных путей и пищеварительного тракта. Для вирусов, вызывающих заболевание в месте проникновения, для которых не характерно дальнейшее системное распространение, проникновение, продвижение к органам-мишеням и первичная репликация могут рассматриваться как одна стадия, хотя каждую из ее ступеней могут регули-

ровать различные вирусные и “хозяйские” факторы. Для того, чтобы проникнуть в клетку, вирусы должны обладать резистентностью к этим агентам.

Адсорбция - начальный этап взаимодействия вируса с клеткой - основана на специфическом узнавании клеточных рецепторов вирусными прикрепительными белками. Рецепторы, которые узнаются вирусами, имеют различную химическую природу и структуру и обнаруживаются на поверхности чувствительных клеток. В результате поиска специфического рецептора осуществляется “адресная” функция для поиска чувствительной клетки. Узнавание специфического рецептора не ограничивается лишь прикреплением вирусной частицы к клеточной поверхности. Взаимодействие с рецептором определяет дальнейшую судьбу вирусной частицы, ее внутриклеточный транспорт и “доставку” в строго определенный участок ядра и цитоплазмы, где развивается инфекционный процесс. Вирусная частица может прикрепиться и к неспецифическим рецепторам и даже проникнуть в клетку, однако при этом она будет доставлена в другие участки клетки, где будет разрушена лизосомальными ферментами и инфекционного процесса не возникнет.

Проникновение вируса в клетку и “раздевание”. В настоящее время обоснована новая концепция, согласно которой вирусы проникают в клетку путем рецепторного эндоцитоза с последующим слиянием вирусной оболочки со стенкой эндоцитарной вакуоли. Наружные белки вируса становятся внутримембранными, а внутренний компонент выходит из вакуоли. Слияние достигается благодаря активности наружного белка вируса - белка слияния, который взаимодействует с липидами клеточной мембраны. Таким образом, в результате слияния одновременно осуществляется раздевание вируса и проникновение в цитоплазму внутреннего компонента.

Другой способ проникновения вирусов в клетку, помимо рецепторного эндоцитоза, - прямое проникновение через плазматическую мембрану клетки. Инфекционный вирус внедряется в цитоплазму в результате пересечения плазматической мембраны за счет имеющейся у вируса активности.

Первичная репликация. Многие вирусы, прежде чем распространиться по системам, реплицируются в месте первичного проникновения в организм “хозяина”.

В зараженных клетках существует механизм переключения транскрипции на репликацию. У минус-нитевых вирусов этот механизм обусловлен маскировкой точек терминации транскрипции на матрице генома, в результате происходит сквозное считывание генома. Точки терминации маскируются одним из вирусных белков. При репликации растущая “плюс-нить” вытесняет ранее синтезированную “плюс-нить”, либо двухспиральная матрица консервируется.

Поскольку образующиеся нити ДНК и РНК некоторое время остаются связанными с матрицей, в зараженной клетке формируется репликативные комплексы, в которых осуществляется весь процесс репликации (а в ряде случаев и транскрипции) генома. Репликативный комплекс содержит геном, репликазу и вновь синтезированные цепи нуклеиновых кислот. Вновь синтезированные геномные молекулы немедленно ассоциируются с вирусными белками и в репли-

кативных комплексах обнаруживаются антигены. В репликативных комплексах одновременно с синтезом геномных молекул осуществляется транскрипция и происходит сборка нуклеокапсидов и сердцевин, а при некоторых инфекциях и вирусных частиц.

Регуляция репликации идет по принципу саморегуляции и реализуется путем взаимодействия вирусных РНК и белков благодаря возможности белок-нуклеинового и белок-белкового узнавания.

Сродство вирусов к клеткам и тканям и клеточные рецепторы. Родство вирусов к клеткам и тканям определяется присутствием на клеточной поверхности особых рецепторов для вируса - определенных химических группировок на поверхности вируса, которые реагируют непосредственно с соответствующими участками поверхности клетки. Это первая фаза взаимодействия вируса и клетки. Органотропность и развитие болезни могут быть связаны с содержанием активирующих ферментов, необходимых для многоциклового репликации вируса. К вирусной инфекции чувствительны только ткани, содержащие протеолитические активирующие ферменты.

Транскрипция *in vivo* осуществляется с помощью РНК-полимеразы. Транскрипты представляют собой одностранные РНК, которые транскрибируются с одной нити. Транскрипты являются полноразмерными плюс-нитевыми копиями ферментов генома. Образующиеся “плюс-нити” могут иметь несколько функций: они обладают свойствами и-РНК, транслируются с образованием вирусспецифических полипептидов, являются матрицей для синтеза “минус-нити” и, наконец, в состав двухнитчатой РНК могут включаться в вирион - элементарную частицу внеклеточного вируса, состоящую из белковой оболочки (нуклеокапсида) и центральной части (нуклеоида). В вирионах мелких вирусов (пикорна-, рео-, паповавирусов и др.) кроме этих компонентов ничего не содержится. В вирионах крупных вирусов (орто-, парамиксо и герпесвирусов) содержатся еще углеводы и липиды. В состав вирионов некоторых вирусов входят вирусспецифические ферменты - РНК- или ДНК-полимеразы.

Повреждение клеток. Основным проявлением вирулентности вируса является разрушение зараженных вирусом клеток в тканях-мишенях и возникающие в результате разрушения тканей изменения в организме “хозяина”. Цитопатический эффект, наблюдаемый при вирусной инфекции, связан с индуцированным действием вируса на метаболизм клетки-”хозяина”.

Иммунный ответ и защитные факторы “хозяина”. Во время вирусной инфекции активируются как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Однако для большинства вирусных инфекций нет единой точки зрения относительно роли каждого из компонентов иммунной системы в защите и выздоровлении “хозяина”. Несмотря на то, что иммунный ответ в целом полезен для “хозяина” и приводит организм к выздоровлению, в разных отделах иммунной системы отмечен и противоположный эффект, который может вносить вклад в патогенное действие вируса. Иммунный ответ на вирусную инфекцию может завершаться образованием аутоантител, направленных против тканей, не зараженных виру-

сом, в результате могут происходить повреждения или изменения функции организма.

Кожные покровы и слизистые оболочки являются механическим препятствием для проникновения возбудителей инфекционных болезней и антигенов.

Противовирусная иммунологическая защита начинается с подавления вирусной агрессии такими неспецифическими факторами, как: неспецифические ингибиторы, повышение температуры тела, интерферон, фагоцитоз зараженных вирусами клеток, система моноклеарных фагоцитов.

Неспецифическая противовирусная защита на уровне ворот инфекции - слизистой мембран верхних дыхательных путей и бронхиального дерева - обеспечена муциновым покрытием эпителия и мерцательным движением ресничных образований.

Внеклеточная нейтрализация и инактивация вирусов осуществляется неспецифическими ингибиторами и тепловым воздействием повышенной температуры организма. Неспецифические вируснейтрализующие ингибиторы содержатся в секретах верхних дыхательных путей, что обеспечивает нейтрализацию вируса в воротах инфекции и в сыворотке крови (бета-ингибиторы), обуславливая нейтрализацию вируса во вторичных очагах при ее генерализации. Отмечены сезонные колебания содержания сывороточных и секреторных ингибиторов (понижение уровня в зимне-весенний период). Также низкий уровень ингибиторов регистрируется у детей первого года жизни с постепенным его повышением к 7-10 годам жизни.

Ограничение внутриклеточной репродукции вируса происходит за счет типов интерферона (альфа, бета, гамма), продукция которых индуцируется на ранних сроках заболевания. К их секреции моноклеарные фагоциты имеют самое непосредственное отношение, как следствие взаимодействия с Т-лимфоцитами. Кроме того, интерферон интересен своим иммуномодулирующим действием при формировании иммунного ответа на вирусные антигены и на устойчивость чувствительных клеток к вирусной инфекции.

Считается, что в жидкостях здорового организма интерферон отсутствует, он появляется только после контакта с вирусами или другими естественными или синтетическими индукторами, но высказывается предположение, что интерферон постоянно присутствует в малых количествах в жидких субстанциях организма, особенно в верхних дыхательных путях. Постоянное раздражение верхних дыхательных путей разнообразными внешними индукторами стимулирует образование интерферона.

Трудно назвать инфекции, в формировании защиты против которых нейтрофилы (НФ) не принимали бы участия. В начале защиты против вирусов НФ проявляют эффекторную функцию - цитотоксическое действие с последующим фагоцитированием вирусов, оказавшихся после разрушения клеток-мишеней в экстрацеллюлярных пространствах. Эффективность участия НФ в противовирусной защите определяется их функциональной активностью, когда посредством антителозависимой цитотоксичности они разрушают клетки, инфицированные вирусом. НФ, разрушающие определенные клетки-мишени, сохраняют способность

лизировать новые клетки-мишени, но уровень лизиса снижается либо за счет повреждения НФ, либо за счет блокады Fc-рецепторов на НФ предшествующим контактом с комплексами антиген-антитело.

Зараженные вирусами клетки интенсивно захватываются мононуклеарными фагоцитами (МФ), однако вирусы в цитоплазме МФ не утрачивают своей жизнеспособности, проявляя вирусную устойчивость к лизосомальным протеазам и другим ферментам МФ. МФ, активированные разными воздействиями, отличаются повышенной устойчивостью к вирусной инфекции и способностью подавлять внутриклеточное размножение вирусов. Активированные МФ выступают как клетки-эффекторы противовирусного иммунитета, проявляя цитотоксичность в отношении клеток, инфицированных вирусом. Однако не все фагоцитированные вирусы разрушаются ферментными системами МФ. Незавершенный фагоцитоз может не предотвращать развитие инфекции, а становиться ее источником. Такая инфекция может протекать в острой и/или хронической форме.

Не исключена и патогенетическая роль МФ в развитии некоторых вирусных инфекций: вторичные иммунодефициты (ВИД), возникающие как следствие вирусных инфекций, нередко связаны с повреждением вирусами МФ или с нарушением их функций. Дефектностью функции МФ можно объяснить частое присоединение вторичной бактериальной инфекции на фоне первичной вирусной инфекции.

Решающая роль в процессе инактивации и лизиса инфицированных вирусом клеток, элиминируемых МФ, принадлежит цитотоксическим Т-лимфоцитам (ЦТ-лф) при условии полного или частичного совпадения антигенов этих клеток с продуктами главного комплекса гистосовместимости, т.е. при условии распознавания этих антигенов лимфоцитами.

Противовирусная активность местного секреторного иммунитета обеспечена секреторной формой иммуноглобулина А (sig А). Синтез sig А осуществляется в эпителиальных клетках дыхательных путей. Помимо секрета дыхательных путей, sig А содержится и в биологических жидкостях (слюна, желчь, женское молоко).

Соединение sig А с вирусом (антигеном) на поверхности слизистых оболочек в воротах инфекции препятствует адгезии возбудителя на чувствительных клетках и облегчает его выведение на первой стадии инфекции.

Местный иммунитет, клеточный и секреторный, вместе с факторами неспецифической резистентности, обеспечивают защиту от инфицирования. При состоявшемся заражении их действие направлено на предотвращение генерализации процесса.

В условиях генерализованного инфекционного процесса выздоровление обеспечивают клеточные и гуморальные факторы иммунитета, а также неспецифические - бета- и гамма-ингибиторы, интерфероны.

Иммуноглобулины (ИГ) представлены всеми классами (А, Д, Е, G, М), однако преобладают ИГ классов G и М. Первоначальное инфицирование сопровождается появлением в крови (1-3 день) ИГ-М, после чего в течение трех-четырех

недель наблюдается нарастание уровня ИГ-G. При повторном инфицировании тем же или близким вирусом ИГ-M рано замещается ИГ класса G.

Макрофагальные клетки, сенсibilизированные ИГ, осуществляют фагоцитоз инфицированных клеток-мишеней, лизированных сенсibilизированными цитотоксическими Т-лимфоцитами.

При взаимодействии вирусов (антигенов) с антителами могут формироваться иммунные комплексы (ИК), в которых вирусы сохраняют свою инфекционную активность. Длительная циркуляция в организме ИК приводит к постоянному инфицированию чувствительных клеток, к антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток, в результате чего формируются новые ИК, содержащие вирус. Комплексы АГ-АТ, сформированные при острых инфекциях, создают в некоторых случаях персистенцию вируса в организме за счет сохранения инфекционной активности вируса в составе ИК. Образующиеся ИК фиксируются на клетках, содержащих рецепторы к Fc-фрагменту ИГ и в результате создаются условия для прикрепления и проникновения в клетки, что является одной из причин возникновения персистирующих форм вирусных инфекций.

Таким образом, нельзя однозначно ответить на вопрос: какой из неспецифических и специфических факторов является главным в обеспечении невосприимчивости к вирусным инфекциям? В процессе выздоровления от вирусной инфекции происходит стимуляция образования sig A , гуморальных факторов (антител, ИК), индукция образования альфа-, бета-, гамма-интерферонов, сенсibilизация Ц-Т-лимфоцитов и МФ, обеспечивающих выведение из организма инфицированные или разрушенные вирусом клетки.

Сборка вирусных частиц. Молекулы внутренних белков узнают определенные последовательности вирусного генома и ассоциируются с ним, образуя внутренний компонент вируса. Белки наружных оболочек приобретаются в процессе почкования через плазматическую мембрану клетки или через мембраны эндоплазматического ретикулума во внутриклеточные вакуоли с последующим выходом (эндоцитоз) на клеточную поверхность.

Общие принципы сборки:

- формирование провирионов, затем в результате модификаций белков превращение в вирионы;
- сборка ядерных вирусов происходит с участием ядерных мембран; сборка цитоплазматических вирусов - с участием плазматических мембран, куда независимо друг от друга прибывают все компоненты вирусной частицы;
- наличие гидрофобных белков, выполняющих функции посредников между нуклеокапсидами и вирусными оболочками;
- сборка нуклеокапсидов, сердцевин, провирионов, вирионов происходит в специальных структурах, индуцированных вирусом ("фабриках");
- сложноустроенные вирусы для построения своих частиц используют ряд элементов клетки-"хозяина" (липиды, ферменты, гистоны, актин, рибосомы).

Персистенция вируса, латентность, медленные инфекции. В обычных условиях большинство вирусных инфекций относится к самоограничивающимся. Однако при некоторых обстоятельствах вирусы могут персистировать или

становиться латентными в организме “хозяина”. При этом клинические проявления или реактивация вируса могут развиваться значительно позже момента заражения. Персистентными называются инфекции, при которых инфекционный вирус продолжительно выделяется из организма “хозяина” в течение значительно большего времени, чем при обычной инфекции.

Клинические проявления при персистентной инфекции могут быть выраженными, слабыми или полностью отсутствовать. При латентных инфекциях вирус остается в организме “хозяина” в скрытой форме: он выделяется из организма с перерывами, обычно связанными с клиническими рецидивами болезни. Медленные вирусные инфекции характеризуются очень длительным инкубационным периодом, который измеряется месяцами и годами. В этот период клинические проявления отсутствуют. В некоторых случаях персистентная инфекция может быть связана с состоянием иммунодефицита или иммуносупрессии.

Выход вирусных частиц из клетки. Существует два способа выхода вирусного потомства из клетки: а) путем “взрыва”, б) путем почкования. Выход из клетки потомства путем “взрыва” связан с деструкцией клетки, нарушением ее целостности, в результате чего находящиеся внутри клетки зрелые вирусные частицы оказываются в окружающей среде. Такой способ выхода присущ вирусам, не содержащим липопротеидной оболочки.

Выход из клетки путем почкования присущ вирусам, содержащим липопротеидную мембрану, являющуюся дериватом клеточных мембран.

Клетка может длительное время сохранять жизнеспособность и продуцировать вирусное потомство, пока не наступит полное истощение ее ресурсов.

В развитии болезни и в определении исходов взаимодействия “вирус-хозяин” участвуют многие факторы. Детальное изучение специфических механизмов способствует успешному применению противовирусных и химиотерапевтических средств.

Иммунология герпетической инфекции*

Главной особенностью иммунного статуса при герпетической инфекции является формирование вторичного иммунодефицита. Для герпеса характерна пожизненная персистенция вируса с периодическими рецидивами и ремиссиями.

Иммунный ответ макроорганизма обусловлен гуморальными и клеточными факторами. Защитную роль играет синтез антител против оболочечных антигенов вируса и мембранных антигенов инфицированных клеток. Как при первичном, так и при рецидивирующем герпесе последовательно синтезируются IgM, IgG и IgA. Агрегация антигена IgM-антителами реализует их иммуностимулирующее действие.

В течение первых трех недель заболевания появляются антитела, представленные сначала IgM. У инфицированных новорожденных эти антитела могут сохраняться до 7 месяцев, у взрослых же они быстро исчезают. Позже появля-

* Иммунологию офтальмогерпеса см.: А.А.Каспаров. Офтальмогерпес. - М., 1994.

ются антитела, представленные иммуноглобулинами класса G. Переключение синтеза IgM на IgG при первичной инфекции происходит через несколько дней. При вторичном ответе сразу же синтезируются антитела класса IgG. Антитела класса A появляются позже и регистрируются недолго. У больных с часто рецидивирующим герпесом титры антител выше, чем у здоровых людей или больных с редкими рецидивами герпеса. Вируснейтрализующие антитела имеют более важное значение при герпесе и сохраняются более продолжительное время, чем комплементсвязывающие антитела. Они представлены IgM и IgG, коррелируют с продукцией антител против мембранных антигенов инфицированных клеток. Вируснейтрализующие комплементзависимые противогерпетические антитела возникают как при первичной, так и при рецидивирующей инфекции.

Антитела способствуют угнетению выхода вируса из инфицированных клеток в окружающую среду. Феномен иммунного подавления и освобождения вируса из клеток способствует ограничению распространения вируса к другим восприимчивым клеткам. Образование комплекса вирус-антитело может вызвать развитие иммунологических повреждающих изменений в организме и повлиять на функции различных эффекторных клеток, способствуют лизису клеток-мишеней путем связывания с рецепторами инфицированных клеток. Лизис инфицированных клеток обусловлен тем, что один активный центр связывает антитела с детерминантами вирусспецифического антигена, расположенного на клеточной поверхности, а другой - с Fc-рецепторами T-лимфоцитов, макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов как у иммунных, так и у здоровых людей.

При взаимодействии антител с инфицированными клетками наибольший эффект наступает на 2-8 час после заражения, при этом антисыворотки к ВПГ-1 и ВПГ-2 проявляют перекрестную активность. T-киллеры проявляют большую активность в реакции лизиса инфицированных клеток. Реакция лизиса клеток противогерпетическими антителами при участии комплемента или клеточных элементов имеют защитное значение в гуморальной реактивности макроорганизма при герпетической инфекции. Гуморальные антитела (как вируснейтрализующие, так и комплементсвязывающие) вырабатываются через неделю после инфицирования ВПГ, к концу второй недели достигая максимума. Противогерпетические антитела пожизненно находятся в крови больного человека. Это обусловлено персистенцией ВПГ в организме больного человека. Несмотря на наличие специфических антител, гуморальные иммунные механизмы не в состоянии предупредить процесс активации латентного ВПГ и возникновение рецидивов, хотя наряду с факторами клеточного иммунитета они ослабляют интенсивность проявления инфекции, предупреждают диссеминирование инфекции, способствуют активации сенсibilизированных лимфоцитов. Именно противогерпетические антитела активизируют фагоцитоз, связывают внеклеточные вирусные частицы, стимулируют выработку интерферона иммунными лимфоцитами. Связываясь с Fc-рецепторами инфицированных ВПГ клеток, антитела самостоятельно или в комплексе с антигеном нарушают распознавание этих клеток и их лизис эффекторными клетками и сенсibilизированными лимфоцитами, что, в

свою очередь, поддерживает персистенцию вируса и вызывает повреждающее действие иммунных реакций организма.

Итак, противогерпетические антитела способствуют не только ограничению инфекции, нейтрализации вируса, но и поддерживают инфекцию в латентном состоянии. Т-лимфоциты, регулируя иммунный ответ макрофагами, усиливают его при хелперном взаимодействии с В- и Т-лимфоцитами, а также воздействуют как супрессоры на ответ В- и Т-лимфоцитов на антиген. Т-супрессоры предотвращают аутоиммунные реакции. Т-киллеры способствуют обезвреживанию, инактивации и элиминации вирусов. Макрофаги захватывают антиген, секретуют медиаторы, усиливающие функции Т- и В-клеток, устанавливают прочный контакт через HLA-антигены клеточной поверхности. Наряду с гуморальным иммунитетом, большое значение при герпетической инфекции имеют реакции клеточного иммунитета, осуществляемые Т-киллерами, Т-эффекторами, макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами без участия специфических противогерпетических антител. Выделен супрессорный фактор к ВПГ из спленоцитов. Реакции клеточного иммунитета направлены против вирусов и инфицированных клеток для подавления репродукции вируса и связаны с миграцией и удержанием макрофагов и лимфоцитов в очаге воспаления. Большое значение в патогенезе герпетической инфекции имеют макрофаги, которые очищают кровь, захватывая вирусные частицы и одновременно способствуя диссеминации инфекции. При незавершенном фагоцитозе частицы ВПГ имеют возможность для внутриклеточного персистирования, при котором вокруг вириона могут образовываться дополнительные мембранные оболочки за счет компонентов самой клетки-фагоцита. Так, в очаге инфекции возникают зрелые, преимущественно внеклеточные формы ВПГ, которые обладают инфекционностью и обуславливают высокую контагиозность заболевания. Позже с вирусными частицами взаимодействуют лимфоциты. Размножение в них вируса вызывает образование вирусспецифического антигена. Факторы клеточного иммунитета способствуют лизису инфицированных клеток и высвобождению внутриклеточных частиц для последующей нейтрализации их антителами. Вместе с тем эти факторы предупреждают инфицирование окружающих незараженных клеток, что осуществляется интерфероном.

Т-киллеры распознают инфицированные клетки благодаря наличию на их поверхности вирусспецифических мембранных антигенов и вызывают деструкцию пораженных клеток. Также при герпесе имеет место и прямая цитотоксичность лейкоцитов. Высокоспецифичной количественной реакцией при герпетической инфекции, по определению клеточного иммунитета, является реакция специфической бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), кроме того, используется реакция торможения миграции лимфоцитов, определение активности нормальных киллеров. При герпесе у больных имеет место снижение активности хемотаксиса полиморфноядерных лимфоцитов, подавление РБТЛ, но кожный тест замедленной гиперчувствительности не подавлен. Перед рецидивом или сразу после рецидива герпеса имеет место транзиторный дефицит в продукции лимфокинов. При выздоровлении продукция этих медиаторов возрастает. В пе-

риод ремиссии трансформация лимфоцитов усиливается. Снижение чувствительности лимфоцитов является следствием рецидива. Особенности РБТЛ и РТМЛ в период ремиссии позволили оценить клеточный иммунитет в межрецидивном периоде как неполноценный, что является проявлением вторичного иммунодефицита.

Как ингибитор репродукции вируса интерферон с ранних стадий заболевания играет защитную роль в организме, оказывая противовирусное действие, и выполняет роль модулятора и регулятора иммунного ответа. Макрофаги в организме выполняют фагоцитирующую роль. Их активность, характер вирусной инфекции и доставка вирусспецифического антигена В-лимфоцитам на индуктивной стадии герпеса определяет резистентность организма к этой инфекции. Решающее влияние на герпетическую инфекцию оказывает специфический клеточный иммунитет, опосредованный Т-лимфоцитами. Состояние клеточного иммунитета человека в значительной степени определяет характер течения герпетической инфекции, частоту и интенсивность рецидивов. Вместе с тем еще многое неизвестно в механизме клеточного иммунитета. Это способствует или, наоборот, прерывает рецидивы инфекции. От продукции В-лимфоцитами антител и от взаимодействия Т-лимфоцитов с инфицированными клетками зависит развитие и состояние приобретенного иммунитета.

Известно, что при нарушениях иммунного статуса герпетическая инфекция развивается чаще и характеризуется более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией. Механизмы иммунопатологии при герпетической инфекции разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вирусспецифического иммунного ответа. Среди иммунопатологических состояний выделяются реакции, индуцированные иммуноглобулинами, вызванные иммунными комплексами и Т-лимфоцитами. Выраженность иммунопатологического компонента при герпетической инфекции, 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, поддерживая длительную персистенцию. 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 нейтрофилов (микрофаги), 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 к клетке по межклеточным мостикам или экстрацеллюлярным путем. Следует отметить, что выявленные нарушения в иммунном статусе сохраняются как в фазе рецидива, так и

фазе ремиссии. Это необходимо учитывать врачам при лечении больных герпетической инфекцией.

Особенности иммунологической реактивности макроорганизма при развитии герпетической инфекции во время беременности изучены недостаточно. Большинство исследований указывают на снижение иммунологической реактивности у беременных, что способствует формированию у них бессимптомных форм герпетической инфекции. Так, установлено снижение активности Т-киллеров и выработки интерферона при герпетической инфекции во время беременности.

Реакция на вирусную инфекцию зависит от степени зрелости эмбриона и плода. В быстро развивающихся клетках эмбриона вирусы находят благоприятную среду для развития. У эмбриона механизмы защиты как клеточные, так и гуморальные неполноценны. У него не сформированы первичные и вторичные лимфоидные органы.

Говоря об иммунном ответе у плода и новорожденного на тот или другой антиген, нужно отметить, что первичная лимфоидная система (Т-лимфоциты) в вилочковой железе появляется на 7-й неделе беременности. Вторичная лимфоидная система созревает к 20-й неделе беременности. В периферической крови лимфоциты появляются с 7-й недели беременности и достигают максимума на 20-25 неделях. Синтез иммуноглобулинов начинается с 9 недель беременности. С 17 недель начинается продукция IgM и IgA. IgG имеют материнское происхождение, так как они обладают способностью преодолевать плацентарный барьер и к 15-16 неделе составляют 5-8% от уровня организма матери, а с 22 до 26 недели беременности достигают максимума. При доношенной беременности у новорожденного уровень IgG на 10 % превышает таковой у матери.

После рождения уровень IgG падает с периодом полураспада 7 недель, а материнский IgG исчезают к 5 месяцам жизни. Содержание IgM и IgA достигают нормы соответственно к 2 и 10 годам.

Определение содержания IgM и IgA в пуповинной крови имеет диагностическое значение как критерий внутриутробной инфекции. У недоношенных детей уровень иммуноглобулинов ниже, чем у доношенных.

Изменения показателей интерферонового статуса при герпетической инфекции, разработка методических подходов для его коррекции

Особую актуальность проблема генитального герпеса приобретает в связи с тяжелыми последствиями инфекции для здоровья матери и ребенка. Так, в последнее десятилетие отмечается увеличение частоты герпетических менингитов и менингоэнцефалитов у детей, рожденных от матерей, больных рецидивирующим генитальным герпесом. При этом летальность у новорожденных достигла 50-80% (Шабалов Н.П., Цинзерлинг А.В. и др., 1984).

Для генитальной герпетической инфекции характерно развитие состояния вторичного иммунодефицита, которое обусловлено нарушением клеточного и гуморального иммунитета.

Накопленная за последние годы информация позволяет рассматривать интерфероновый статус как достаточно объективный показатель неспецифической резистентности организма.

Несмотря на разнообразие имеющихся в настоящее время противовирусных препаратов, терапия генитального герпеса не достаточно эффективна, что связано с патогенетическими особенностями заболевания и возникновением ингибированных мутантов вирусов простого герпеса.

Таким образом, изучение механизма нарушения интерферонового статуса больных рецидивирующим герпесом гениталий (РГГ) и способов его коррекции, а также разработка эффективных схем комбинированной терапии герпеса являются весьма актуальной проблемой и может иметь значение как в теоретическом плане для понимания закономерности в формировании вторичного иммунодефицита, так и в практическом для выбора оптимальных схем лечения.

В разделе представлены особенности интерферонового статуса у больных рецидивирующим герпесом гениталий конкретных механизмов его нарушения и способов коррекции, а также разработка оптимальных схем химиотерапии генитального герпеса в эксперименте и клинике.

Особенности продукции интерферона при рецидивирующем герпесе (РГГ)

Изучение особенностей системы интерферона в условиях, моделирующих систему *in vivo*, “клетки+сыворотки больных” показало снижение способности клеток аккумулировать интерферон в результате инфицирования организма. Об этом свидетельствует низкая интенсивность образования интерферона лейкоцитарной и лимфоцитарной фракциями, а также фибробластами больных по сравнению с интерферонообразованием у здоровых доноров. Клеточные системы больных РГГ вырабатывали α -интерферон - в 16,2 раз, β -интерферон - в 17,6 раз и γ -интерферон - в 11 раз меньше. Установлено, что способность клеток к продукции интерферона не является постоянной, а регулируется взаимодействием клеточного и гуморального факторов. Сыворотка крови больных РГГ в отличие от плазмы здоровых доноров снижала интерферонсинтезирующую функцию клеток. В популяции кожно-мышечных клеток здоровых доноров при внесении в культуральную среду сывороток больных РГГ наблюдается значительное снижение жизнеспособных клеток и интерферона. Такая же особенность отмечается и в клетках больных. Можно предположить, что быстрое снижение процента жизнеспособных клеток в популяции обуславливает снижение продукции интерферона.

Таким образом, уменьшение жизнеспособности клеток и снижение продукции ими интерферона обусловлены ВПГ-зависимым неспецифическим ингибирующим фактором сыворотки больных РГГ.

Система ПОЛ-АОА и ее роль в регуляции интерферогенеза

Уменьшение продукции интерферона может быть обусловлено как нарушениями, происходящими на уровне синтеза информационной РНК для интерферона, так и повышением проницаемости клеточных мембран, в частности лизосомальных, и разрушением интерферона внутриклеточными протеазами. Одной из причин увеличения проницаемости клеточных мембран является интенсификация в них процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ). Ингибирующий эффект сывороток больных РГГ на биосинтез интерферона послужил основанием для изучения системы ПОЛ-АОА у больных генитальным герпесом. Проведенные исследования показали, что антиокислительная активность в сыворотках больных в 2,5 раза ниже этого показателя у здоровых доноров. Причем отмечалась корреляция АОА сывороток с тяжестью и продолжительностью заболевания. Содержание конечного продукта перекисного окисления липидов - малонового диальдегида (МДА) в плазме больных оказалась в 2,5 раза выше ($28 \pm 0,2$ μ Моль/мл), чем в крови здоровых ($11,2 \pm 0,15$ μ Моль/мл). Подобные результаты свидетельствуют о выраженных метаболических нарушениях в клетках больных в связи с интенсификацией процесса ПОЛ, вызванного взаимодействием вируса с клеткой. Таким образом, при РГГ отмечается снижение общей АОА плазмы, что приводит к сдвигу системы ПОЛ-АОА в сторону ПОЛ.

Для более полного представления о нарушении системы окислительной защиты при РГГ мы определяли один из основных ее компонентов - α -токоферол. Содержание антиоксиданта в сыворотках больных во всех случаях было ниже уровня α -токоферола у здоровых лиц ($17,5$ μ Моль/мл против 29 μ Моль/мл). Последнее подтверждает факт накопления продуктов свободнорадикального окисления в плазме больных.

Определение концентрации витамина Е у больных РГГ в возрастном аспекте, в частности у контингентов от 20 до 30 лет (1 группа) и от 31 до 40 лет (2 группа), показало наличие положительной корреляционной связи ($r = +0,7$) между возрастом и количеством витамина Е в плазме. Интенсивность падения титров α - и γ -интерферонов под влиянием ингибирующего фактора сывороток больных находится в обратной зависимости от содержания в сыворотках α -токоферола. Таким образом, интерферонсинтезирующая активность лейкоцитарной и лимфоцитарной фракций больных 1 группы значительно уступала уровню продукции α - и γ -интерферонов клетками крови больных 2-й возрастной группы, чему соответствовала более высокая концентрация витамина Е (22 μ Моль/мл) в плазме больных 31-40 лет. В старшей возрастной группе больных РГГ имеются свои особенности функциональной активности клеток-продуцентов интерферона, обусловленные давностью заболевания (20 лет и бо-

лее) и возрастом больных (41 -50 лет и старше). Лейкоциты больных этой группы оказались менее чувствительны к прооксидантному действию сывороток, чем в других возрастных группах. Средний показатель выработки иммунного интерферона составил всего 5,6 ЕД/мл. В результате ингибирующего влияния сывороток больных титр γ -интерферона снизился до 0,8 ЕД/мл, т.е. в 7 раз по сравнению с исходным показателем. Такое состояние системы интерферона способствует развитию состояния вторичного иммунитета у больных РГГ.

Результаты исследования накопления МДА в лейкоцитах больных и их интерферонпродуцирующей способности в динамике позволили предположить, что между повышением скорости ПОЛ в лейкоцитах, инкубированных с сывороткой больных РГГ, и низким уровнем биосинтеза интерферона в них существует определенная взаимосвязь.

Антиоксиданты и их роль в коррекции интерферонообразования

Представленные выше результаты свидетельствуют, что в патогенезе герпеса немалая роль принадлежит нарушениям в системе ПОЛ-АОА. В связи с этим представилось интересным исследовать влияние природных антиоксидантов: α -токоферола и его комплекса с аскорбиновой кислотой на синтез лейкоцитарного и иммунного интерферона клетками больных РГГ. Установлено, что α -токоферол обладает способностью нейтрализовать ингибирующий фактор сыворотки больных, восстанавливая активность α - и γ -интерферонов. Однако в клетках больных тяжелой формой РГГ α -токоферол не оказывал положительного эффекта, так как, по-видимому, быстро инактивировался продуктами ПОЛ. При использовании α -токоферола с витамином С отмечен выраженный синергидный эффект этих природных антиоксидантов в отношении интенсификации интерфероногенеза в результате стабилизации уровня ПОЛ-АОА. Это позволяет рассматривать α -токоферол для коррекции системы интерферона в комплексной терапии РГГ.

Особенности эндогенного интерферона, индуцируемого в клетках больных РГГ.

Разработка оптимальных схем интерферонотерапии

Учитывая данные литературы и собственные исследования, мы предположили, что эндогенный интерферон при РГГ может отличаться по некоторым своим свойствам, в частности антивирусной активностью от интерферона здоровых доноров. Изучение эндогенных лейкоцитарных интерферонов *in vitro* показало, что интерферон больных РГГ обладал меньшей антивирусной активностью, чем интерферон, индуцированный в клетках здоровых доноров. При проявлении антивирусной защиты была выявлена высокая степень сродства интерферонов к соответствующим клеточным системам.

Изучение цитотоксического действия интерферонов на клеточные системы кожно-мышечных клеток больных и здоровых доноров с соответствующими сыворотками показало, что интерферон больных РГГ и здоровых лиц оказывал цитотоксическое действие в гетерологических клеточных культурах, причем токсический эффект лейкоцитарного интерферона больных был несколько выше.

Таким образом, особенности системы интерферона (ИНФ) у больных генитальным герпесом проявляются в уменьшении противовирусной активности ИНФ и усилении его цитотоксичности в гетерологических культурах. Возможно, что выработка в организме малых количеств интерферона с низкой противовирусной активностью обуславливает длительную персистенцию ВПГ в организме больного, обеспечивающей хроническое течение генитального герпеса.

Исследование терапевтического действия отечественных препаратов α -, β -, и γ -интерферонов и их сочетаний на репродукцию ВПГ-2 показало наибольшую активность лейкоцитарного интерферона и его рекомбинантного аналога в отдельности и в сочетании с β -интерфероном.

В опытах *ин vitro* было установлено при комбинации α - и α_2 -ИНФ с витамином Е репликация ВПГ-2 снижалась на $2LgTЦД_{50}$, при этом минимально ингибирующая концентрация интерферонов (МИК) уменьшалась в 4 раза. При дополнении интерферонов комплексом α -токоферол - витамин С, размножение ВПГ-2 падало до $0,2 Lg TЦД_{50}$, т.е. в 15 раз. МИК интерферонов в этом варианте опыта уменьшалась в 12,5 раз. Таким образом, сочетание α -токоферола и витамина С, не обладающих в отдельности противовирусным действием, с природным (лейкоцитарным) и рекомбинантным интерферонами позволяют получить выраженный эффект усиления активности препаратов.

Химиотерапия генитального герпеса

В процессе исследования противогерпетической активности отечественных химиопрепаратов типа ацикловира *ин vitro* установлено, что они не уступают по своей эффективности зарубежным аналогам. Однако, как показали исследования, проведенные с различными штаммами ВПГ, чувствительность вирусов к этим препаратам может варьировать, что обусловлено биологическими характеристиками штаммов. Сравнительное изучение ряда комбинаций химиопрепаратов с использованием интерферона и антиоксидантов - витамина Е показало, что наиболее эффективной, обладающей выраженными противогерпетическим действием для всех представленных в работе разновидностей штаммов ВПГ (L_2 ; MS; P и M) является схема: аналог нуклеозида - интерферон - антиоксидант. Особую ценность подобные комбинации представляют в плане снижения возможности развития ингибирезистентных мутантов. Таким образом, наши результаты подтверждают необходимость комплексного подхода к лечению герпеса и свидетельствуют о перспективности сочетанного использования нуклеозидов, интерферона и антиоксидантов в качестве одного из возможных вариантов терапии герпетической инфекции.

Сочетанное применение интерферона с антиоксидантами

Результаты клинических исследований способа лечения рецидивирующего герпеса гениталий путем ректального введения природного лейкоцитарного интерферона (1000МЕ в 5 мл) и парентерального введения витамина С (5% - 2 мл) и Е (10% - 1 мл) свидетельствуют, что данный способ эффективен при лечении часто рецидивирующих форм генитального герпеса. Указанная схема способствует восстановлению интерферонпродуцирующей активности клеток крови больных. Кроме того, отмечается значительное увеличение межрецидивных периодов (в 3,8-4,2 раза), а также уменьшение длительности рецидива (в 3,1 раза). Предлагаемый способ может быть методом выбора при лечении больных, имеющих противопоказания для специфической терапии.

Введение в комплекс общепринятой терапии герпетических менингоэнцефалитов у новорожденных интерферона α_{2B} (ректально 50000 МЕ в сутки) и витаминов Е (25 мг/сутки в/м) и С (ректально 50000 МЕ в сутки) снизило летальность с 66 до 20 %. При соблюдении точных дозировок препаратов развития побочных явлений не наблюдалось.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, следует заметить, что:

- при рецидивирующем генитальном герпесе наблюдается снижение интерферонпродуцирующей функции лейкоцитов, лимфоцитов и фибробластов, полученных из биоптатов очагов герпетических поражений в период ремиссии;
- неполноценность интерферонообразования и снижение антивирусного действия эндогенного интерферона обусловлены ингибирующим фактором, содержащимся в плазме больных рецидивирующим генитальным герпесом;
- нарушение функционирования системы интерферона взаимосвязано с особенностями окислительного метаболизма: в процессе интерфероногенеза в клетках больных герпесом отмечается интенсификация перекисного окисления мембран клеток в результате снижения антиокислительной активности плазмы крови;
- отмечено накопление конечного продукта перекислого окисления - малонового диальдегида и снижение содержания одного из показателей антиоксидантной защиты организма - витамина Е в плазме больных;
- ингибирующее влияние фактора сыворотки больных на функционирование системы интерферона уменьшалось в присутствии α -токоферола и значительно снижалось при сочетании его с аскорбиновой кислотой;
- выявлен выраженный синергидный эффект, направленный на подавление репродукции вируса простого герпеса *ин витро* и уменьшение интенсивности местной симптоматики на экспериментальной модели генитального герпеса при комбинации препаратов интерферон - антиоксидант - отечественные нуклеозиды;

- впервые разработаны оптимальные схемы интерферонотерапии генитального герпеса, в которых с целью коррекции антиокислительного резерва вводятся природные антиоксиданты α -токоферол и аскорбиновая кислота;
- анализ клинических наблюдений и экспериментальных данных показал целесообразность применения природного и рекомбинантного интерферонов в сочетании с препаратами антиоксидантного действия при герпетическом поражении гениталий и ЦНС.

Клинические проявления герпетической инфекции

По данным ВОЗ, заболевания, обусловленные ВПГ, занимают второе место (15,8%) после гриппа (38,5%) как причина смертности от вирусных инфекций (Ассад Ф., Борокко И., 1978). Считают, что на территории России и СНГ хроническими формами герпетической инфекции (ГИ) страдают более 22 млн. человек (Баринский И.Ф., 1990; Бочаров А.Ф. с соавт., 1982).

Следует отметить, что характер патогенетических изменений в организме больных герпесом в значительной мере обусловлен возможностью интеграции генома вируса в геном клетки-хозяина, в частности в паравертебральных сенсорных ганглиях, а также тропностью ВПГ к иммуноцитам (лейкоциты, лимфоциты, макрофаги). Это способствует пожизненной персистенции структур ВПГ в организме человека и обуславливает изменение клеточного и гуморального иммунитета. Более того, сегодня ГИ рассматривается как инфекционная (приобретенная) болезнь иммунной системы (Ассад Ф., Борокко И., 1978; Баринский И.Ф. с соавт., 1986), при которой длительная персистенция вируса в ряде случаев сопровождается продуктивной инфекцией ВПГ практически во всех видах клеток иммунной системы, что проявляется их функциональной недостаточностью и способствует формированию иммунодефицита (Баринский И.Ф. с соавт., 1986; Баринский И.Ф., 1990). Исследователями показано, что при ГИ существенные сдвиги в различных звеньях иммунитета сохраняются как в период рецидива, так и в фазе ремиссии заболевания. Это обстоятельство должно учитываться врачами, так как больные хронической рецидивирующей герпетической инфекцией (ХРГИ) требуют внимания и разумной терапии не только во время обострения инфекции, но и при исчезновении основных клинических симптомов. Иными словами, должно быть обеспечено этапное лечение больных ХРГИ с учетом периода (стадии) болезни. Стойкая клинико-лабораторная ремиссия необходима для проведения специфической вакцинопрофилактики простого герпеса. Следует отметить, что сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в довольно высоких титрах, вируснейтрализующие антитела, хотя и препятствуют распространению инфекции, но не предупреждают возникновение рецидивов.

Отмеченные ранее нарушения иммунного статуса, а также снижение интерферогенной способности лейкоцитов и активности естественных киллеров, антителозависимой клеточной цитотоксичности лейкоцитов периферической крови способствуют существенному ослаблению иммунологического контроля.

В связи с этим становится невозможной не только полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вирусов герпеса от клетки к клетке по межклеточным мостикам или экстрацеллюлярным путем.

Спектр клинических проявлений герпетической инфекции отличается значительным многообразием. Он зависит от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса. Заболевания, вызванные ВПГ, подразделяют на первичную и вторичную (рецидивирующую) герпетическую инфекцию. Более тяжелое течение заболевания отмечают после первичного инфицирования, когда отсутствуют специфические антитела к ВПГ, у детей раннего возраста с незрелой иммунной системой, при иммунодефицитных состояниях различного генеза. В зависимости от локализации патологического процесса выделяют следующие формы герпетической инфекции:

1) герпетические поражения слизистых оболочек (стоматит, гингивит, фарингит и др.);

2) герпетические поражения глаз (конъюнктивит, кератит, иридоциклит и т.д.);

3) герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и т.д.);

4) генитальный герпес (поражение слизистых оболочек полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала и т.д.);

5) герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, неврит, менингоэнцефалит и т.д.);

6) висцеральные формы (пневмонии, гепатит, эзофагит и т.д.).

Хотя оба серотипа ВПГ способны вызвать любое из перечисленных заболеваний, отмечено, что инфекция гениталий ВПГ-2 реактивируются, как минимум, в 2 раза чаще и рецидивирует в 8-10 раз чаще, чем генитальная инфекция, вызванная ВПГ-1. И наоборот, при поражении слизистой оболочки полости рта и каймы губ ВПГ-1, рецидивы более часты, чем при инфицировании ВПГ-2.

Следует отметить, что генитальный герпес как моноинфекция встречается лишь у 22 % больных. В 45 % случаев при вирусологическом и бактериологическом обследовании мы выявили паразитоценоз, обусловленный двумя возбудителями (в том числе хламидиями). Реже в мазках определяли трихомонады, гонококки. У 27 % больных паразитоценоз был представлен тремя возбудителями. Чаще отмечались сочетания хламидий с грибами рода Кандида.

Вышеизложенные аргументы показывают, что лечение больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией (ХРГИ) представляет определенные трудности как из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания, многообразия клинических форм и часто рецидивирующего течения, так и в связи с недостаточностью высокоэффективных противогерпетических химиопрепаратов в сети практического здравоохранения.

Углубленное изучение патогенеза герпетической инфекции, диспансерное клиничко-лабораторное наблюдение больных ХРГИ, а также обобщение личного

опыта по проблеме простого герпеса позволили обосновать выделение трех этапов в лечении данной категории пациентов (Исаков В.А. с соавт., 1991).

Первый этап - лечение в острый период болезни. Здесь показаны противовирусные препараты, нередко их сочетанное применение - местно и перорально (парентерально). Наилучшим терапевтическим эффектом обладает ацикловир (зовиракс, виролекс), менее активен цитарабин, вибарабин, бонафтон, теброфеновая или флореналевая мазь. Используют препараты растительного происхождения (флакозид, алпизарин, хелепин). Курс лечения обычно составляет 5-10 дней.

В связи с тем, что отечественные клиницисты имеют ограниченную возможность работать с ацикловиром, и учитывая более широкое поступление его в последнее время на российский рынок, мы считаем целесообразным более подробно остановиться на оценке терапевтической эффективности ацикловира. Следует отметить, что наш коллектив использует ацикловир при лечении больных с 1989 г., и за это время препарат апробирован у 200 больных кожно-слизистыми формами простого герпеса, в том числе генитальным герпесом.

Ацикловир является одним из наиболее эффективных препаратов, проявляющих активность в отношении ВПГ. После проникновения в клетку, пораженную возбудителями герпеса, ацикловир подвергается фосфорилированию под действием вирусспецифической тимидинкиназы до уровня активного соединения - ацикловира трифосфата, который выступает в роли ингибитора и субстрата вирусной ДНК-полимеразы, предотвращая дальнейший синтез вирусной ДНК. Необходимо отметить два важных свойства этого препарата: избирательность действия и крайне низкая токсичность.

Важным элементом этого комплекса являются препараты интерферона или его индукторы, которые патогенетически обоснованы (Баринский И.Ф., 1986; Коломиец А.Г. с соавт., 1988; Рахманова А.Г. с соавт., 1990). Хорошие результаты дает использование индуктора интерферона ларифана - это двуспиральная РНК фага f_2 и ридостина - двуспиральная РНК, полученная из лизата киллерных дрожжей *Saccharomyces cervisiae*. Препараты хорошо сочетаются с антибиотиками, интерферонами, иммуномодуляторами, стимулирующими Т-клеточный иммунитет. Комплексное использование интерферонов с антиоксидантами позволяет усилить их противовирусную активность, способствует предотвращению развития ингибиторрезистентных штаммов ВПГ. Возможны другие сочетания препаратов с противовирусной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью.

Следует отметить, что в остром периоде необходимо с осторожностью относиться к применению препаратов гормонов тимуса (тимазин, тималин, тимоген и др.). Назначение этих препаратов может сопровождаться развитием иммуносупрессии, в частности феномена Т-супрессорного "провала", т.е. резкого снижения числа этих клеток через 2 недели после окончания лечения, что коррелирует с клиническим ухудшением.

Второй этап - терапия в фазе ремиссии, после стихания основных клинических проявлений ГИ. Основная цель курации в этом периоде - подготовка больного к вакцинотерапии.

Учитывая нарушения различных звеньев иммунитета, которые имеются у пациентов с герпесом как в остром периоде, так и в фазе реконвалесценции, показано применение иммуномодуляторов или адаптогенов растительного происхождения, например из семейства аралиевых, (женьшень, аралия, элеутерококк, заманиха). Известны адаптогенные свойства у некоторых других растений - золотого корня, лимонника, айра и других.

Можно рекомендовать жидкий экстракт элеутерококка от 20 до 40 капель на прием 2-3 раза в день до еды. Курс 25-30 дней. С интервалом в 1-2 недели проводятся повторные курсы. Следует отметить, что адаптогены надо менять (чередовать), при необходимости продлить лечение препаратами этой группы.

В тех случаях, когда у больного ХРГИ в фазе ремиссии регистрируется выраженная иммуносупрессия, возможно назначение препаратов гормонов тимуса коротким курсом (3-5 инъекций). Например, тималин по 1 мл подкожно на ночь ежедневно, 3-5 инъекций подряд.

Третий этап - специфическая профилактика рецидива ГИ с использованием герпетических вакцин (живых, инактивированных, рекомбинантных). Цель вакцинации - активация клеточного иммунного ответа, его иммунокоррекция и десенсибилизация организма. Следует подчеркнуть, что вакцина применяется только в период ремиссии.

Базовая схема вакцинации (инактивированная вакцина): 0,2 мл вакцины вводят внутривенно в сгибательную поверхность предплечья. Цикл вакцинации состоит из 5 инъекций, которые проводятся с интервалом в 4 дня. Основной курс включает 2 цикла с 10-дневными перерывами между ними. Для стойкого профилактического эффекта необходимо проведение повторных курсов вакцинации через 3, 6 и 12 месяцев. Существуют и другие схемы вакцинации.

Известно, что иммунодефицит у больных ХРГИ в фазе ремиссии может длительно сохраняться, в том числе остается низким титр сывороточных интерферонов, снижена продукция интерферона лейкоцитами. В связи с этим можно проводить вакцинацию на фоне использования препаратов интерферона, в частности реферона, что позволяет пролонгировать фазу ремиссии (Баринский И.Ф., 1988).

Таким образом, лечение больных ХРГИ представляет довольно сложную задачу для практического врача, требует от него профессиональных навыков ведения таких больных, дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента. Приходится констатировать, что даже комплексная терапия больных ГИ в части случаев, к сожалению, не предотвращает рецидивов болезни.

В заключение следует отметить, что стратегическое направление на комплексный подход при лечении больных ХРГИ является целесообразным и обоснованным. Использование комбинаций противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм дей-

ствия, может приводить к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера. Это позволяет снизить токсическое воздействие препарата за счет адекватного противовирусного действия комбинаций в меньших концентрациях по сравнению с использованием каждого соединения в отдельности. Кроме того, комбинированное применение противовирусных средств с различным механизмом действия (химиопрепараты с интерферонами, индукторами интерферона, иммуномодуляторами, антиоксидантами, вакциной) снижает или предотвращает вероятность появления ингибиторорезистентных мутантов.

Эффективность мази, содержащей свиной лейкоцитарный интерферон

Результаты проведенного ранее сравнительного клинического исследования переносимости, реактогенности и терапевтической эффективности мазей, содержащих свиной лейкоцитарный интерферон (СЛИ) или человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ), позволили рекомендовать дальнейшее клиническое изучение препарата. Как показали эти исследования, лечение больных герпесом мазью, содержащей СЛИ, оказывало выраженное терапевтическое действие, сравнимое с лечебным эффектом мази, содержащей ЧЛИ, и не вызывало каких-либо побочных реакций. Учитывая результаты исследований, проведены широкие клинические исследования мази со СЛИ у больных герпесом.

Настоящее клиническое исследование мазевой формы СЛИ продиктовано соображениями научного и практического характера. Проблема терапии больных рецидивирующим герпесом остается нерешенной: использование иммуностимуляторов, химиотерапевтических, вакцинных препаратов, средств патогенетической терапии приводит к уменьшению частоты рецидивов и сокращению сроков разрешения высыпаний, но у большей части больных после проведенного разнообразного лечения рецидивы, нередко принимающие абортивный характер, продолжают возникать. В последние годы получены обнадеживающие результаты лечения герпетических заболеваний ЧЛИ, однако его широкое использование в практической медицине ограничено дефицитом источника получения препарата - лейкоцитов крови человека.

При оценке терапевтического действия испытуемой мази учитывали ее влияние на сроки регрессирования рецидивов, интенсивность клинических проявлений и последующее течение заболевания (частоту и продолжительность рецидивов). Сокращение времени исчезновения поражений под влиянием лечения мази со СЛИ в 2 раза, увеличение межрецидивных промежутков в 1,5-2 раза или прерывание развития рецидива оценивали как значительное улучшение. Ускорение регрессирования герпетических поражений в результате применения мази на 2-4 дня определяли как улучшение. В качестве контроля использовали результаты лечения больных герпесом теброфеновой мазью (34 больных), препаратом "Viru- Merz Serol" (ФРГ) (32 больных), симптоматическими средствами (41 больной).

В течение двух лет под наблюдением поликлинического отделения Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института на-

ходило 409 больных рецидивирующим простым герпесом в возрасте от 21 года до 69 лет (табл. 3). Заболевание характеризовалось воспалительными рецидивирующими везикулезно-эрозивными поражениями на коже лица или половых органов. Высыпания сопровождалась болезненностью, зудом или жжением и обычно разрешались в сроки от 5 дней до 2 недель (в среднем около 10 дней). Продолжительность межрецидивных периодов колебалась от нескольких дней до 2-3 месяцев (в среднем около 1 месяца). В ряде случаев мазь со СЛИ применялась для купирования abortивных рецидивов, возникавших после использования других методов лечения. Применение мази у 302 больных способствовало в большинстве случаев сокращению сроков разрешения высыпаний, уменьшало интенсивность клинических проявлений рецидивирующего герпеса, прерывало развитие высыпаний при использовании препарата в ранние сроки возникновения рецидивов (табл. 4).

Таблица 3

Распределение больных по полу и возрасту

Диагноз	Больные						
	Всего	Муж.	Жен.	21-30 л	31-40 л	41-50 л	ст. 50 л
Простой рецидивирующий герпес лица	78	63	15	5	48	23	2
Рецидивирующий герпес гениталий	331	303	28	47	170	74	40
Всего	409	366	43	52	218	97	42

Таблица 4

Изменение в основных клинических проявлениях рецидивирующего простого герпеса у 302 больных под влиянием лечения мазью со СЛИ

Показатель	Контроль (до применени интерфероновой мази)	В результате применения интерфероновой мази
Интенсивность местных клинических проявлений	Эритематозно-везикулезные высыпания, сопровождаемые ощущениями зуда, жжения, болезненности	Прерывание развития или регресс высыпаний в течение 2 дней при отсутствии субъективных ощущений у одной трети больных и регресс высыпаний в течение 5 дней со слабыми субъективными ощущениями у половины больных
Продолжительность разрешения герпетических высыпаний	5-14 дней, в среднем 10 дней	1-6 дней, в среднем 4 дня
Продолжительность межрецидивного периода	В среднем 1 месяц	В среднем 2 месяца

Значительное улучшение в результате применения мази со СЛИ наблюдали у 31,7%, улучшение - у 56 %, всего положительный эффект был отмечен в 87,8% случаев. Лечебный эффект теброфеновой мази и препарата "Virus-Merz Serol"

был менее выражен. Кроме того, следует отметить отсутствие побочных реакций при использовании мази со СЛИ. В то же время применение теоброфеновой мази и “Virus-Merz Serol” вызывало соответственно в 6 и 22 % случаев раздражение кожи.

У 20 больных применяли мазь, приготовленную с использованием увеличенного количества нативного лиофилизированного интерферона, что упрощало и удешевляло технологический процесс. Этот способ приготовления мази вызывал 3-4-кратное увеличение содержания солей (хлоридов и сульфатов) в препарате. Но это не снижало лечебной эффективности мази и не обуславливало каких-либо побочных явлений. 122 из 302 больных находились под наблюдением в течение 1-1,5 лет, многократно применяли мазь в продромальном периоде или в первые дни появления высыпаний. В продромальном периоде мазь, содержащая СЛИ, была применена в 44 случаях, когда больные ощущали зуд, жжение или покалывание в местах обычных высыпаний или в близлежащих участках кожи. Нанесение и легкое втирание мази в эти внешне не измененные участки кожи в 31 (70,5%) случаев предупредило развитие рецидивов. В 13 (29,5%) случаев местные аппликации мази не предупреждали поражения, они уменьшали лишь их выраженность. Мазь применялась 2-3 раза в день в течение 3-5 дней. У 11 больных применение мази вызвало некоторое усиление клинических проявлений рецидивов. У 43 больных лечебный эффект препарата при его многократном использовании носил стабильный характер: у 15 из 43 больных он расценивался как значительное улучшение и у 38 человек - как улучшение.

У 35 больных со временем в процессе лечения отмечалось снижение лечебного действия мази. У 23 из них вначале при лечении нескольких рецидивов отмечалось значительное улучшение, а дальнейшее применение мази приносило только улучшение. У 12 больных с улучшением в начале лечения наблюдалось также снижение или исчезновение терапевтического эффекта.

Длительное применение мази у 17 больных вызвало изменение локализации поражений, перемещение их на прилежащие участки кожного покрова.

У 22 больных мазь применяли в межрецидивные периоды 1-2 раза в день каждые 2-3 дня. У 10 человек это увеличивало ремиссии в 1,5-2 раза; у 12 - не влияло на частоту рецидивов.

Полученные нами результаты клинического изучения мази, содержащей СЛИ, при герпетических поражениях лица и гениталий у 302 больных свидетельствуют о выраженной терапевтической эффективности испытуемого препарата - лечебный эффект отмечен у 265 (87,7%) больных. У одной трети больных (96 человек) применение мази в продромальном периоде или в ранние сроки высыпания предупреждало возникновение рецидивов или прерывало их развитие. Появившиеся высыпания ограничивались эритемой, единичными мелкими везикулами, разрешавшимися в течение $2 \pm 1,24$ дня; у 169 больных герпетические поражения регрессировали в течение $5 \pm 2,3$ дня, практически не сопровождаясь субъективными ощущениями.

Эффективность применения мази, содержащей рекомбинантный альфа-2В-интерферон при герпетической инфекции

В результате экспериментального изучения отечественного рекомбинантного интерферона альфа-2В показано, что он представляет собой высокоочищенный препарат, обладающий выраженной биологической активностью в культуре человеческих клеток. Лекарственная форма интерферона оказалась нетоксичной в культуре клеток, безвредной и ареактогенной для животных. Решением Фармакологического комитета препарат был рекомендован для клинических исследований безвредности и лечебно-профилактического действия у добровольцев.

В настоящем разделе представлены результаты исследования безвредности, реактогенности и терапевтической эффективности интерферона альфа-2В в форме мази при преимущественном поражении кожи и слизистых.

Препарат был использован при лечении больных, страдающих рецидивирующим герпесом гениталий, ягодиц, лица, рта (71 человек), рецидивирующим афтозным стоматитом (6 человек), обычной пузырчатой, осложненной рецидивирующим простым герпесом (17 человек).

Герпетические высыпания располагались на различных участках кожного покрова (преимущественно на половых органах, лице или ягодицах), на красной кайме губ и на слизистых ротовой полости. Они сопровождались зудом, жжением, болезненностью. Разрешение их наступало в среднем в течение 10 дней (сроки регрессирования колебались от 5 дней до 2 недель). Межрецидивные периоды продолжались от нескольких недель до 2-3 месяцев (в среднем около 1 месяца). Часто рецидивирующее течение генитального герпеса, наблюдавшееся годами, нарушало нормальную половую жизнь, негативно отражалось на семейных отношениях. У больных генитальным герпесом отмечались также нервно-психические расстройства, неврастенические и депрессивные нарушения.

У больных обычной пузырчаткой наблюдалось осложнение рецидивирующим герпесом и микробной инфекцией. При локализации поражений на слизистых образовывалось большое количество эрозий, покрытых фиброзным налетом, появлялись резкая локальная болезненность в очагах, затрудненное глотание, обильная саливация. Длительное существование герпетических высыпаний способствовало развитию в местах герпетических эрозий пемфигоидных поражений, что подтверждалось появлением акантолитических клеток в мазках-отпечатках. Это требовало повышения поддерживающей дозы кортикостероидных препаратов.

В комплексной терапии обычной пузырчатки используются эффективные иммуносупрессивные, иммуномодулирующие и другие препараты. Наружное же лечение этого заболевания разработано недостаточно. Поиск эффективных способов и средств лечения больных обычной пузырчаткой остается важной задачей дерматологии.

Рецидивирующий афтозный стоматит у наблюдавшихся 6 больных сопровождался резкой болезненностью, затруднял прием пищи, плохо поддавался лечению. На фоне применяемых внутрь десенсибилизирующих и антигистаминных средств, местных противовоспалительных и дезинфицирующих препаратов у наблюдаемых больных афты на слизистой ротовой полости разрешались в среднем в течение 2-3 недель.

Лечение начинали в продромальный период и в первые 2 дня рецидивов герпеса различной локализации с появлением эритемы, отека, пузырьков, жже-

ния и продолжали в течение 5-7 дней. Мазь наносили на очаги поражения 2-3 раза в день тонким слоем и слегка втирали стеклянной палочкой. Безвредность и реактогенность препарата определяли по отклонениям в общем состоянии больных (анализ крови и мочи, температура, общее самочувствие) и по местным изменениям на коже и слизистых (покраснение, отечность, инфильтрация, болезненность). Терапевтический эффект оценивали по срокам исчезновения высыпаний и интенсивности клинических проявлений рецидива. В качестве контролей использовали результаты лечения больных оксолиновой мазью, а также данные обследования больных в период до применения ими мази, содержащей интерферон.

Клиническое изучение безвредности и лечебно-профилактической эффективности мази при хронических заболеваниях с поражением кожи и слизистых привело к следующим результатам. При лечении 71 больного герпесом у 18 (26,8%) констатировано значительное улучшение, которое характеризовалось сокращением времени исчезновения поражения в 2 раза, увеличением ремиссий в 1,5-2 раза или прерыванием развитием рецидива. Улучшение было у 37 (48%) человек. Оно выражалось в ускорении регрессирования герпетических поражений на 2-3 дня, уменьшением субъективных ощущений.

Своевременное лечение герпетических высыпаний у больных с обычной пузырьчаткой интерфероном альфа-2 приводило к разрешению герпетических эрозий в 3-4 дня и предупреждало обострение основного заболевания (пемфигуса). Значительное улучшение отмечено у 5 (29,4%) больных обычной пузырьчаткой, улучшение у 8 (47,1%) больных, лечебный эффект отсутствовал у 1 больного.

Переносимость лечения мазью с интерфероном альфа-2 хорошая. Общее побочное действие препарата отсутствовало, отклонений от нормы в лейкоцитарной формуле крови и общих анализах мочи не было, местное (у 3 человек) выражалось кратковременным жжением.

Положительные результаты местного применения интерферона альфа-2 в форме мази при кожно-слизистых поражениях у больных герпесом, обычной пузырьчаткой и афтозным стоматитом, а также хорошая переносимость препарата (показания ранее и для других препаратов интерферона) позволяют рекомендовать его в качестве монотерапии (при герпесе и афтозном стоматите), а также в комплексном лечении этих заболеваний и обычной пузырьчатки.

Эффективность рекомбинантного α_2 В-интерферона (виферона) в суппозиториях при рецидивирующей герпетической инфекции

Целью изучения явилось определение эффективности виферона при обострении герпетической инфекции и способности препарата предотвращать рецидивы заболевания.

Под наблюдение находился 31 больной с тяжело текущим рецидивирующим герпесом. Данные о поле, возрасте больных, давности заболевания, длительности рецидивов и межрецидивных периодов представлены в таблице 8.

При сборе анамнеза удалось выяснить, что у подавляющего числа больных началу каждого рецидива предшествовали субъективные ощущения (предвестники), появляющиеся обычно за несколько часов-суток до возникновения высыпаний на коже. У 3 больных лабиальной формой герпеса отмечались головные боли, раздражительность. У больных генитальным герпесом возникали боли внизу живота, по ходу седалищного нерва, у 5 мужчин отмечались боли по ходу мочеиспускательного канала. У 13 пациентов появлению сыпи предшествовало увеличение регионарных лимфоузлов и практически все больные отмечали возникновение чувства покалывания, жжения или зуда на соответствующих высыпаниях на участках кожи и слизистых.

В большинстве своем все пациенты в прошлом получали различные противогерпетические препараты (зовиракс, хелепин, бонафтон) и различные местные средства. При применении этих препаратов в период обострения процесса было отмечено, что длительность рецидивов уменьшается, однако они не влияют на частоту рецидивов.

Таблица 5

Характеристика больных

Характеристика	Число больных при клинических формах герпеса	
	Лабиальный	Генитальный
<i>Пол</i>		
Мужской	3	13
Женский	4	11
<i>Возраст</i>		
21-30 лет	2	6
31-40 лет	3	11
41-50 лет	2	7
<i>Давность заболевания</i>		
до 6 месяцев	2	3
1-2 года	2	15
2-4 года	3	5
более 4 лет	-	1
<i>Межрецидивные периоды</i>		
1 неделя	-	4
2 недели	2	3
1 месяц	5	11
<i>Длительность рецидивов</i>		
до 20 дней	-	5
до 15 дней	4	15
до 7 дней	3	9

Методика терапии у всех больных была одинаковой. Виферон (мазь) наносился на пораженные участки тонким слоем 3-4 раза в день с интервалом 4-6 часов, продолжительность курса от 2 до 10 дней, курсовая доза 10,0-20,0 г в зависимости от стадии процесса.

Лечение вифероном назначалось в периоде обострения герпетической инфекции в том числе (табл 6):

- в периоде предвестников рецидива (5 человек), когда у них появилось чувство жжения и зуда на соответствующих участках кожи или слизистых;
- в первый день рецидива терапия была начата 11 больным, у которых клинически отмечались отечность, гиперемия и первые признаки формирования везикул;
- на второй день появления сыпи лечение было начато 8 больным, когда процесс находился в стадии нарастания клинических симптомов (наблюдалось усиление отечности и гиперемии, увеличение количества пузырьков);
- 7 больным лечение начато в более поздние сроки, когда рецидив находился на вершине своего развития.

Таблица 6

Характеристика больных по стадиям заболевания

Стадия процесса	Количество больных
1. Стадия предвестников	5
2. 1-й день рецидива	11
3. 2-й день рецидива	8
4. 3-5-й день рецидива	7

Критерии эффективности лечения были следующими:

- под высокой эффективностью понимали быстрое купирование субъективных ощущений и абортирование высыпаний в течение 1-2 дней лечения;
- применение препарата считалось эффективным в тех случаях, когда продолжительность процесса в результате лечения сокращалась в два раза;
- отсутствие эффекта констатировалось в тех случаях, когда применение препарата не влияло на естественное течение процесса.

Непосредственные результаты лечения в плане сроков купирования рецидива напрямую зависели от стадии, в которой была начата терапия: оно было тем эффективнее, чем раньше начиналось применение препарата.

Ближайшие результаты лечения в зависимости от локализации процесса и стадии его развития представлены в таблице 7, из которой следует, что наиболее эффективным лечение было при его начале в первой и второй стадиях, т.е. при наличии предвестников рецидива и его начальных проявлениях. При более позднем сроке начала терапии эффективность ее снижалась, однако у всех больных отмечалось ослабление субъективных ощущений.

Следует указать, что терапия вифероном переносилась хорошо, явлений дерматита на месте применения препарата отмечено не было. У 13 больных до и после лечения были проведены клинические и биохимические исследования крови и исследования мочи. Отрицательного влияния на показатели применение препарата не оказывало.

После прекращения лечения все больные наблюдались в течение 3-6 месяцев с целью выявления противорецидивного действия препарата.

Информативно-регуляторная роль интерферонов в клеточных и межклеточных взаимодействиях

Среди многочисленных цитокинов, обладающих контрольно-регуляторными функциями, особое место отводили интерферонам (ИФН). К настоящему времени известно около 20 ИФН, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющих 3 типа (α , β , γ), объединенных в два вида: 1 - α и β , 2 - γ . Они относятся к классу индуцибельных белков позвоночных и представляют собой гликопротеиды с молекулярной массой 20-30 кД.

Интерфероны защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, потенцируют лимфоциты, ингибируют рост злокачественных клеток. Противовирусное действие интерферонов осуществляется через систему клеточного синтеза нуклеиновых кислот с помощью ряда ферментов и ингибиторов, приводящих к деградации чужеродной генетической информации.

Тип 1 составляют ИФН α , секреция которых осуществляется макрофагами и микрофагами (полиморфно-ядерными лейкоцитами, ПЯЛ) и индуцируется вирусами или синтетическими полинуклеотидами и ИФН β , секреция которого осуществляется фибробластами.

Тип 2 включает ИФН γ , или иммунный, который синтезируется сенсibilизированными лимфоцитами при активации их неспецифическими митогенами.

При индукции ИФН синтезируются два его типа, которые обладают видотканевой специфичностью. Использование комплекса ИФН, заданной специфичности, а не отдельных пептидов, открывает возможность коррекции патологических процессов. Продукция ИФН закодирована в генетическом аппарате клетки. Интерферонообразование регулируется 21 парой хромосом. Ген для ИФН α расположен в 9 хромосоме, в для ИФН γ в 11 хромосоме.

Основные механизмы действия ИФН заключаются в следующем: после связывания молекулы ИФН со специфическим рецептором сигнал передается внутрь клетки и потенцирует появление нескольких ферментативных активностей. В результате этого происходит формирование одного из факторов инициации трансляции, что блокирует процессы синтеза белка (Samuel C. E., 1984). С другой стороны, активируется специфическая внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к быстрой деградации матричных РНК (Verhaegen-Lewalleb et al., 1982). В совокупности эти процессы приводят к обратимой приостановке синтетических процессов в клетке. Опираясь на такое обобщенное представление о механизмах действия ИФН, довольно легко объяснить антивирусные и антипролиферативный эффекты ИФН: ингибированием процессов транскрипции и трансляции обуславливается прекращение репликации вирусов (антивирусный эффект) или торможение размножения клеток (антипролиферативный эффект). Эти эффекты, присущие ИФН, делают его универсальным фактором неспецифической резистентности, обеспечивают защиту организма от внутриклеточных агентов, таких как вирусы, хламидии, микроплазмы; воздействие на чужеродные нуклеиновые кислоты путем их распознавания и элиминации и опосредованно поддерживающим нуклеиновый гомеостаз (рис. 2.3).

ИФН - это единая система регуляции функций клеток и межклеточных взаимодействий полипептидными молекулами. В процессе воспаления, иммунного ответа, иммунопатологических состояний ИФН выполняют роль короткодистантных медиаторов межклеточного взаимодействия. Независимо от того секретуются ИФН или только экспрессируются они связываются со специфически-

ми рецепторами на клетках-мишенях. ИФН не обладает ферментативной и химической активностью, а действие их проявляется опосредованно через клетки-мишени с помощью вторичных мессенджеров. И в этом ИФН подобны гормонам, оказывая действие на клетку-продуцент (аутокринное действие) и на соседние с ней клетки, а также на отдаленные от нее клетки (эндокринное действие). Такие сложные межклеточные взаимодействия позволяют цитокины вообще и ИФН в частности рассматривать как “микроэндокринную систему”. В связи с этим, ИФН отводят важную роль медиаторов, обеспечивающих связь между нейроэндокринной и иммунной системами.

Рис. 2.

Рис. 3.
Биологические
эффекты
и спектр
действия ин-
терферонов
 α/β типов

Действие ИФН реализуется по сетевому принципу, т.е. передаваемая клеткой информация содержится не в индивидуальном пептиде, а в наборе регуляторных цитокинов. Один медиатор часто вызывает секрецию мишени второго клеткой-мишенью и т.д., что получило название цитокинового каскада. Включение каскада обуславливает синергетические или антагонистические действия медиаторов, индукцию выработки ими друг друга, а также трансмодуляцию поверхностных рецепторов к другим медиаторам.

Контрольно-регуляторные функции ИФН многообразны и направлены на сохранение гомеостаза. Широко известно противовирусное, антимикробное, антипролиферативное, гормоноподобное, радиопротекторное и иммуномодулирующее действие.

Среди проявлений иммуномедиаторных свойств ИФН стоит особо выделить:

1. Увеличение числа Fc-рецепторов к IgG на мембранах фагов под действием ИФН, что способствует выполнению таких важных функций, как фагоцитоз и антителозависимая цитотоксичность (Vogel J et al., 1983).

2. Воздействуя на активность естественных киллеров, ИФН являются основными модуляторами системы естественной цитотоксичности (Herberman et al., 1982).

3. Усиление экспрессии на поверхности клеток антигенов гистосовместимости 1-го класса под действием ИФН- α и ИФН- β (Zin Kernagel R., Doherty P., 1974).

4. ИФН α/β является мощным ингибитором Т-супрессоров, а ИФН- γ активирует их и индуцирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа (Noma T., Dorf M., 1985).

5. Усиление экспрессии антигенов гистосовместимости 2-го класса под действием ИФН- γ (Basham T.Y., Merigan T. C., 1983) приводит к увеличению функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, усилению сенсibilизации Т-хелперов, увеличению цитотоксичности моноцитов, повышению секреции других лимфокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкин-2 (Dlackman M., Morris A., 1985).

Эти перечислением не исчерпываются все функции ИФН. Исследования последних лет открывают новые свойства системы ИФН, напрямую или косвенно связанные с функционированием иммунной системы (регуляция активности трофобластов Roberts., Cross J., 1992), нейроэндокринные функции (Plata-Salaman, 1992), регуляция роста и дифференцировки клеток (Kimchi A., 1992). Антивирусные свойства в большей степени выражены у ИФН- α и ИФН- β , в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные - у ИФН- γ . Посредством реализации этих свойств и сочетания их с функциями ингибирования основных клеточных репродуктивных процессов достигается высокая эффективность и универсальность ИФН как факторов, обеспечивающих защиту организма от широкого спектра инфекционных агентов (вирусы, микроорганизмы, грибы), а также при аутоиммунной и неопластической патологии. По значимости система ИФ приближается к системе иммунитета, а по универсальности превосходит ее

(рис. 4) антимикробную и противоопухолевую активность за счет повышения продукции супероксидных и нитрооксидных радикалов. Кроме того, усиление иммунного фагоцитоза и антиопосредованной цитотоксичности макрофагов под влиянием ИФН- γ связано с усилением экспрессии Fc γ -рецепторов LgG. Очевидно, это участие ИФН-системы в поддержании гомеостаза обусловлено антигенами, подключающими эту систему к активной функциональной деятельности (Сидорова Л.Д., 1993).

Практически любой антиген является интерфероногеном, в том числе и аутоантигеном:

Рис. 4. Активность интерферона в клетках

Следовательно, высвобождение ИФН является не только маркером активации макрофагов, ПЯЛ, лимфоцитов и других клеток, но и определяет контрольно-регуляторные межклеточные взаимодействия в связи со значительными изменениями адгезивных свойств мембран клеток и экспрессии рецепторов для

медиаторов, что существенно для механизмов формирования патологического процесса, его течения и исхода.

Интерфероны, иммунное воспаление, иммунопатологические и репаративные процессы

Стимулированные вирусами, бактериями, митогенами ПЯЛ и клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы (МФС) регулируют и индуцируют развитие каскадных процессов активации системы интерферона (Ершов Ф.И., 1996). Продукция и секреция воспалительных ИФН α/β относится к самым ранним событиям взаимодействия микроорганизмов с МФС. Так, грамотрицательные бактерии индуцируют экспрессию интерфероновых генов клеток МФС через рецепторы, которые служат для адгезии и фагоцитоза, то есть через рецепторы для липополисахарида. Эти же ИФН обладают свойством тормозить трансляцию иРНК вирусного или клеточного происхождения, с чем связан антипролиферативный ответ.

Исследованиями последних лет установлена важная роль эндотелия сосудов, секретирующего ИФН, и молекулярных механизмов острого и хронического воспаления. Индуцированный ИФН- γ и эндотелия становится высоко адгезивным для ПЯЛ, клеток МФС и лимфоцитов, что и определяет структурные реорганизации эндотелиальных клеток, регулирует транспорт ПЯЛ и лимфоцитов, гомеостаз, тромбообразование и вызывает активацию фактора роста эндотелия, усиливает синтез роста циклина, эндотелиального (мембранного) ИЛ-1. С секрецией ИФН- γ и ИЛ-1 Т-лимфоцитами и клетками МФС связаны морфофункциональные изменения высокого эндотелия посткапиллярных венул (ПКВ). ИФН- γ усиливает миграцию Т-клеток. Также продемонстрированы изменения неспециализированного эндотелия сосудов при хроническом иммунном воспалении под влиянием ИФН- γ и приобретение им феномена активности эндотелия посткапиллярных венул. Стало очевидным участие ИФН-активированного эндотелия в развитии иммунного воспаления и иммунопатологических реакциях немедленного и замедленного типа. Формирующаяся лимфоэндотелиальная система играет значительную роль в пато- и морфогенезе иммунных васкулитов (Царевский Л.П., 1986). Иммунное повреждение эндотелия нередко обусловлено антиэндотелиальными антителами, если имелась преактивация эндотелия ИФН- γ , в то время как преинкубация эндотелиальных клеток с ИФН- γ защищает их от цитотоксического действия лимфокинактивированных киллеров (Соложин К.В., 1992). ИФН- γ нарушает протеазно/антипротеазный баланс, что приводит к повреждению белков базальной мембраны ферментативной системой эндотелиальных клеток (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995). ИФН обладают широким диапазоном иммуномодулирующих эффектов при иммунопатологических процессах, оказывая ингибирующее влияние на синтез антител, пролиферацию и

дифференцировку клеток, подавляют реакции клеточно-опосредованного типа (ГЗТ, гранулематозы).

При иммунном воспалении и ГЗТ активация Т-хелперов (Th-I) ведет к продукции ИФН и колониестимулирующего фактора, ИФН α/β активируют НК и В-клетки, а ИФН- γ - моноциты, макроциты, макрофаги, Т-супрессоры, В-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты и фибробласты. При ГНТ ИФН не индуцируют высвобождение гистамина, а ИФН- γ потенцирует ответ базофилов на анти Jg Т антитела. С ИФН α/β связывают активность лимфокинактивированных киллеров, а ИФН- γ играет важную роль в оптимизации лимфокинактивированных киллеров с помощью ИЛ-2 (Бережная Н.М., Горецкий Б.А., 1992).

Следовательно, ИФН определяет динамику воспаления и регулирует иммунопатологический процесс. С выделением ИФН связаны и реакции заживления очага деструкции, ран, процесс репарации. Так, ИФН- γ подавляет коллагенсинтетическую функцию, воздействуя на транскрипционном уровне, блокируя экспрессию гена коллагена, и может выступать в качестве эндогенного медиатора, завершающего накопления коллагенов в зоне повреждения (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995). Эволюция процесса репарации и ангиогенеза связана с индукцией фибробластами ИФН- β . Под действием ИФН- γ фибробласты экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости 2 класса (HLA-DR-DC и SB). Рост и функции фибробластов (пролиферация, миграция, продукция коллагена) подавляются под действием ИФН- γ/α (Шехтер А.Б., 1995), т.е. фибробласты сами продуцируют факторы, активно влияющие на их функцию и на межклеточные взаимодействия.

Таким образом, патогенетическая основа громадного числа заболеваний - воспаление, иммунопатологические реакции и репарация - обусловлены нарушениями синтеза ИФН, в то время как недостаточность системы ИФН может быть причиной иммунодефицитов и требует применения индуктивной интерферонотерапии.

Таблица 7

Эффективность применения виферона

Результат лечения	Локализация герпетической инфекции			
	Лабиаальный n=7		Генитальный n=24	
	Число	%	Число	%
Высокая эффективность	5	71,4	8	33,3
Четкая эффективность	2	28,6	12	50,0
Без эффекта от лечения	-	-	4	16,7

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что применение виферона является эффективным в плане купирования рецидива при начале лечения на ранних этапах обострения герпетического процесса. Применение препарата значительно снижает интенсивность общих явлений, сопутствующих реци-

диву инфекции. В этом плане препарат близок по действию к хелепину, но уступает ацикловиру и заметно превосходит бонафтон.

Препарат хорошо переносится больными и может быть рекомендован в качестве препарата выбора у больных рецидивирующим герпесом в первую очередь для снятия общих явлений и укорочения продолжительности рецидива.

Циклоферон для лечения герпетической инфекции

При герпесе развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и неспособностью ее элиминировать вирус из организма. Терапия герпетической инфекции представляет значительные трудности, связанные со способностью вируса длительное время персистировать в организме.

Низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона - циклоферон выпускается в виде 12,5 % раствора в ампулах по 250 мг. Циклоферон при введении в организм индуцирует эндогенный интерферон α/β -типа, который, являясь цитокином, регулирует дифференцировку, рост и размножение клеток, что позволяет отнести интерферон к важнейшим гомеостатическим средствам и факторам неспецифической резистентности организма.

Под наблюдением находилось 17 больных герпетической инфекцией: рецидивирующий герпес лица отмечен у 4 больных; рецидивирующий герпес гениталий - у 13 пациентов. Рецидивы возникали 1-2 раза в месяц, длительностью 4-6 дней, давность заболевания от 2 до 7 лет.

Также под наблюдением находилось 15 больных с различными формами герпетической инфекции, возраст больных колебался от 32 до 58 лет. У 13 диагностирована генерализованная форма, у двух - герпетические поражения слизистых оболочек. Обострения отмечались 4-5 раз в год, сопровождались обильными высыпаниями, болевым синдромом. Эта группа больных была отобрана для проведения комбинированной терапии циклофероном с вифероном (рекомбинантный альфа-2-интерферон в свечах с мембраностабилизирующими препаратами). Двое больных до терапии циклофероном с вифероном получали лечение ацикловиром без эффекта.

В качестве группы сравнения наблюдалось 10 человек, страдающих рецидивирующим герпесом, которым проводили терапию 5% кремом зовиракс.

В таблице 8 представлена терапевтическая эффективность циклоферона. Отмечено стойкое улучшение общего самочувствия - значительное, а в ряде случаев полное исчезновение продромальных явлений, обусловленных вирусемией. Результаты лечения оценивали по следующим критериям: увеличение длительности ремиссии в 2,5 раза, сокращение сроков разрешения высыпаний в 2 раза, исчезновение клинических проявлений.

Таблица 8

Изучение терапевтической эффективности циклоферона

Препарат	Всего больных	Результаты лечения		
		Улучшение		Без эффекта
		Число	%	
Циклоферон	17	14	82,4	3
Зовиракс	10	7	70,0	3

В динамике наблюдения положительный клинический эффект после терапии циклофероном с вифероном по авторской схеме начал проявляться к 5-7 дню лечения (исчезновение высыпаний и отпадение корочек). Отсутствие обострений и рецидивов отмечено в течение 6-8 месяцев.

Таблица 9

Продукция альфа- и гамма-типов интерферона у больных герпесом на фоне лечения циклофероном

Показатели ИНФ, МЕ/мл	До лечения	После лечения	Контроль
Альфа-ИНФ	46,7±2,6	170,0±2,2	469,3±12,3
Гамма-ИНФ	13,3±1,3	42,7±2,5	168,0±18,5

По окончании лечения циклофероном отмечен интерферониндуцирующий эффект препарата. Усиление продукции альфа- и гамма-типов интерферона лейкоцитами крови наблюдали соответственно в 3,6 и 3,2 раза (табл. 9) нормализация показателей Т-клеточного ответа и тенденция к нормализации показателей периферической крови (табл. 10).

Таблица 10

Динамика иммунологических показателей больных герпетической инфекцией на фоне лечения циклофероном

Показатели, 10g/l	До лечения (исходный фон)	После окончания лечения	Контроль
Т-лимфоциты	0,8±0,12	1,26±0,4	1,3±0,09
Т-лимфоциты активные	0,73±0,08	1,1±0,12	1,3±0,09
В-лимфоциты	0,16±0,04	0,21±0,04	0,24±0,03
Лимфоциты	1,5±0,12	3,1±0,2	1,7±0,11
Нейтрофилы	2,3±0,17	2,6±0,2	3,1±0,2
Моноциты	0,21±0,03	0,26±0,03	0,33±0,03

Переносимость была хорошей, аллергических и других побочных реакций на введение препарата не отмечено. Таким образом, циклоферон может быть рекомендован для лечения герпетической инфекции, а комбинированная терапия с вифероном дает стойкий клинический эффект и обеспечивает длительную защиту от обострения и рецидивов.

Профилактика неонатального герпеса

Распространение неонатального герпеса в странах Европы варьируется от 1/15000 до 1/60000. Распространенность серопозитивности к ВПГ-2 среди беременных женщин составляет приблизительно 20 %. Чем выше распространенность серопозитивности в популяции, тем ниже риск первичной ВПГ-инфекции во время беременности и риск вертикальной передачи вируса. Примерно в 90 % случаев неонатального герпеса заражение происходит во время родов. Внутриутробное заражение плода наблюдается редко, что, очевидно, свидетельствует об эффективной защитной роли плаценты. Риск вертикальной передачи высок у женщин при наличии первичной генитальной инфекции, вызванной ВПГ, и низок при рецидивирующем генитальном герпесе (ГГ). Рецидивирующий ГГ выявляется у беременных гораздо чаще, чем первичная инфекция. Использование презервативов может снизить риск передачи ВПГ новорожденному. Однако необходимо внедрение в акушерскую практику удобных, экономичных и точных диагностикумов. Разработка современных руководств по ведению беременных позволила без последствий для новорожденных снизить число кесаревых сечений у женщин с ГГ. Супрессивная терапия ацикловиром после 36 недель беременности уменьшает тяжесть клинических симптомов рецидивов и, таким образом, еще больше снижает необходимость кесарева сечения. Прием ацикловира во время беременности безопасен. Случаев врожденных дефектов у новорожденного не выявлено. Бессимптомным ВПГ-2 - серопозитивным женщинам рекомендуется вагинальное родоразрешение. Однако без веских акушерских оснований следует избегать инвазивных процедур, родов с наложением щипцов или искусственного разрыва плодных оболочек для того, чтобы свести к минимуму риск вертикальной передачи ВПГ-2 (Paavonen J., 1996).

Эффективность виферона при внутриутробных инфекциях

Целью исследования явилось определение эффективности виферона для профилактики, лечения внутриутробной инфекции плода (ВУИ).

Виферон применялся в виде свечей и представляет собой рекомбинантный альфа-2-интерферон, ассоциированный с антиоксидантными препаратами в терапевтически активных дозах. Известно, что в процессе лечения препарат оказывает интерферонокорректирующий, иммуномодулирующий (особенно на Т- и В-лимфоциты), антиоксидантный эффекты.

Виферон применяли у 191 беременной. У подавляющего большинства женщин выявлена урогенитальная инфекция или она явилась самостоятельным осложнением беременности (латентная или острая формы). Так, хламидиоз выявлен у 62% пациенток, генитальный герпес - у 61%, цитомегаловирус - у 24%, урооплазмоз - у 16%, трихомоноз - у 10 % и папилломавирусная инфекция у 9 % женщин. В 79% наблюдений из влагалищного и цервикального секрета выделена аэробная условно патогенная микрофлора. Нормальные кислотопродуцирующие

лактобактерии отсутствовали в родовых путях у 94% беременных, что свидетельствовало о существенном нарушении микробиоценоза влагалища. По данным УЗИ и исследований гормонопродуцирующей функции плаценты неспецифические признаки ВУИ при беременности отмечались лишь у 27% беременных в виде нарушения роста и развития плода, плацентарной недостаточности, хронической гипоксии. Специфические признаки ВУИ выявлены у 30,5% беременных (плацентит, многоплодие, нарушение созревания плода и плаценты, гепатоспленомегалия, наличие газа в желчном пузыре плода, пиелозктазии, стойкая тахикардия).

При исследовании исходного интерферонового статуса пациенток при доношенной беременности выявлено выраженное снижение уровней альфа- и гамма типа интерферонов и менее достоверное уменьшение уровня сывороточного интерферона. Это свидетельствовало об основном включении в комплекс терапии препарата виферон.

Виферон назначался в дозе 150 и 500000 МЕ.

На фоне лечения вифероном отмечено существенное увеличение уровней иммуноглобулина G и индекса завершенности фагоцитоза в 2 раза. Уровень альфа-ИФ повысился в 2 и более раза у 80 % пациенток. Однако этот показатель не нормализовывался после пятидневного курса виферонотерапии: выше среднего показателя - 64 МЕ, альфа-интерферон отмечен у 41-53% леченных больных. В отличие от альфа-интерферона показатели гамма-ИФ и сывороточного ИФ полностью нормализовались.

При микробиологическом контроле отмечено уменьшение колонизации родовых путей анаэробными микроорганизмами, элиминация хламидий, уреоплазм и генитального герпеса у каждой 2-3 беременной при терапии вифероном-500 и 250 соответственно. Нормализация микробиоценоза влагалища отмечена в 10-18% наблюдений. При монотерапии вифероном указанный эффект был нестойкий и сохранялся в течение 5-7 дней после окончания виферонотерапии, поэтому мы считаем целесообразным курс повторить.

Анализ частоты инфекционно-воспалительных процессов в раннем неонатальном периоде показал, что внутриутробная инфекция составила в группе высокого риска 13,6%, в том числе ее тяжелые формы наблюдали всего в 5,1 % (9 детей - пневмония, сепсис, воспаление пупочной вены). В группе женщин, не получавших виферон, частота внутриутробной инфекции составила 20,6% (11 новорожденных). При назначении виферонотерапии за 5-7 дней до родов ВУИ зарегистрирована в 10,4% случаях (13 детей из 125), в 6 раз реже возникали инфекционно-воспалительные заболевания, не связанные с внутриутробным инфицированием.

Следовательно, использование виферона до родов снизило частоту ВУИ у новорожденных, особенно тяжелые ее формы.

Полученные нами данные об автономности интерфероновой системы у плода послужили основанием для изучения микробиоценоза, показателей иммунитета и факторов неспецифической защиты у новорожденных групп высокого риска по развитию внутриутробной инфекции.

Под наблюдением находилось две группы новорожденных: 1-я - с клиническими проявлениями ВУИ; 2-я без клинических признаков ВУИ; контрольную (3-ю) группу составили здоровые новорожденные, матери которых не имели инфекционных заболеваний в гестационном периоде.

Результаты исследования показали, что у здоровых новорожденных (3-я группа) в единичных наблюдениях имело место обсеменение зева и носа, а пробы из наружного слухового прохода, мекония и из пуповинной крови были стерильными. У новорожденных, родившихся от беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями (ИВЗ), микробная обсеменность всех локусов достигала 22-50% и находилась в прямой зависимости от микробиоценоза родовых путей. Наибольшая колонизация выявлена в пуповинной крови, что свидетельствует о гематогенном, трансплацентарном пути инфицирования.

Видовой состав микроорганизмов, выделенных в момент рождения у новорожденных, был различным в зависимости от наличия и тяжести проявления ВУИ. У новорожденных с малыми формами ВУИ преобладала грамположительная микрофлора (93,6%), при тяжелых формах - грамотрицательная микрофлора (83,3%).

При изучении степени микробной колонизации оказалось, что высокие концентрации микрофлоры высевались у 70% матерей и их новорожденных с ВУИ, в меньшей мере у здоровых матерей и их новорожденных.

Особенностью иммунитета у новорожденных групп риска по ВУИ явилось нарушение показателей гуморального иммунитета и фагоцитарной активности лейкоцитов, при этом четкую корреляцию с показателями иммунитета имеет состояние системы интерферона. Выявлена низкая способность лейкоцитов пуповинной крови к продукции альфа-интерферона у детей 2 группы по сравнению с группой новорожденных без клинических проявлений ВУИ.

Более информативным оказался гамма-интерферон. Уровень его в пуповинной крови был в два раза ниже у новорожденных с ВУИ, при этом имелась четкая корреляция с тяжестью проявлений ВУИ.

Поскольку одним из важных факторов неспецифической резистентности является состояние метаболизма и, в частности, состояние антиокислительной активности плазмы (АОА) и перекисное окисление липидов (ПОЛ), нами рассмотрены эти показатели. При этом установлена корреляционная зависимость между системой АОА, интерферонового статуса и степенью завершенности фагоцитоза у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Выявленные нарушения становления факторов неспецифической защиты у детей позволили применить альфа-2-интерферон-виферон с лечебной целью.

Свечи вводили ректально на глубину не более 4 см (капиллярная сеть этого участка кишки не входит в систему воротной вены и предохраняет препарат от быстрой инактивации). Виферон использовали в сочетании с антибактериальной терапией, включающей один антибиотик широкого спектра действия.

Для определения эффективности лечения провели сравнительную оценку двух групп новорожденных, сопоставимых по нозологическим формам, тяжести течения заболевания, гестационному возрасту, данным физического развития и

идентичностью терапии, которая у новорожденных 1-й группы была дополнена интерфероном. Помимо клинической оценки эффекта исследовали факторы специфической и неспецифической защиты, исход заболевания и катамнез периода новорожденности.

У новорожденных, получавших виферон, более чем в два раза сократилась длительность заболевания (с 6,1 до 3 дней), длительность инфекционного токсикоза с 5,4 до 2,3 дней, продолжительность антибактериальной терапии с 6,2 до 3 дней. Снизилась частота инфекционно-воспалительных заболеваний в течение первого месяца жизни: у детей, получавших в комплексной терапии виферон, она составила 6,6%, у детей, не получавших виферон, - 64%.

Таким образом, виферон является эффективным средством лечения перинатальной инфекции, позволяющим снизить частоту ВУИ по крайней мере в два раза. Оптимальным вариантом лечения является сочетанное применение виферона несколькими курсами во время беременности и сразу после рождения.

Клинические варианты офтальмогерпеса

Попав в организм, вирус приблизительно лишь в одном случае из 500 приводит к первичному поражению тканей в месте внедрения или к клинически выраженной виремии. Это объясняется наличием у новорожденных в первые 6 месяцев жизни иммунитета за счет антител матери. По некоторым данным, в 85 % случаев первичная атака протекает без выраженных клинических признаков (Майчук Ю.Ф., 1981). Затем ВПГ на длительный период времени, иногда на всю жизнь, может перейти в латентное состояние, локализуясь в узле тройничного, подвздошно-крестцового нервов и в жидкостях глаза (Goodpasture E., 1929; Муравьева Т.В., 1978). Кроме того, удалось обнаружить вирус герпеса в эритроцитах и лимфоцитах крови (Шубладзе А.К. и др., 1971; Муравьева Т.В., 1978 и др.). Геном ВПГ сохраняется в коже, слизистых оболочках (в том числе и конъюнктиве), роговице и слезной железе (Kaufman H.E. et al., 1968).

В патогенезе роговичных поражений вирусом простого герпеса важную роль играет и одновременная инактивация им ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы (Винькова Г. А., 1975). В частности, при поверхностных формах офтальмогерпеса снижается активность лектатдегидрогеназы в роговичном эпителии, а при глубоких - в эндотелии. Одновременно возрастает активность этого же фермента во влаге передней камеры и в слезной жидкости вследствие выхода его из пораженных тканей (Петрович Ю. А. и др., 1973; Терехина Н.А. и др., 1978).

Классификация офтальмогерпеса и клиника заболеваний переднего отдела глаза

В последние годы предложено несколько классификаций поражений глаз вирусом простого герпеса (Кацнельсон А.Б., 1969; Майчук Ю.Ф., 1977; Каспаров

А.А., 1989), которые не содержат принципиальных различий. Основные их положения в несколько измененном нами виде приводятся ниже.

Классификация первичного и рецидивирующего офтальмогерпеса по клиническим формам

1. Дерматит век, блефарит.
2. Конъюнктивит, блефароконъюнктивит.
3. Кератит (кератоиридоциклит):
 - эпителиальный (везикулезный, древовидный, рецидивирующая эрозия роговицы);
 - эпителиально-стромальный (картообразный);
 - стромальный (метагерпетический, дисковидный, очаговый, язвенный, буллезный, интерстициальный);
 - эндотелиальный.
4. Постгерпетическая кератопатия.
5. Эписклерит.
6. Изолированный иридоциклит.
7. Ретинит, хориоретинит, периваскулит сетчатки.
8. Увеит.
9. Неврит зрительного нерва, передняя ишемическая нейропатия.

Рецидивирующий офтальмогерпес характерен для людей зрелого возраста и часто является причиной прогрессирующей потери зрения. В первую очередь это касается кератитов. Следует иметь в виду, что частота рецидивов этих форм поражения ВПГ после первой атаки инфекции составляет в ближайшие два года от 25 до 33 %, после второй - уже от 43 до 50 % (Kaufman Н. Е., 1973; Каспаров А.А., 1994). Общее число рецидивов в среднем 2-3. Как правило, поражается один глаз. Чаще болеют мужчины (72%). Заболевание развивается на фоне циркулирующих в организме антител.

Герпетический конъюнктивит и блефароконъюнктивит могут возникать изолированно, но чаще сопутствуют герпетическому кератиту. Слизистая век, глазного яблока (особенно в пределах глазной щели), а также кожа краев век гиперемирована. Умеренные светобоязнь, слезотечение.

Герпетический кератит поверхностный (эпителиальный) - наиболее частая форма поражения офтальмогерпесом, которая встречается в различных клинических вариантах (см. классификацию). Для везикулезного и древовидного кератита характерно развитие умеренно выраженных светобоязни, слезотечения, перикорнеальной инъекции, а затем невралгии (часто весьма значительной) по ходу I и II ветвей тройничного нерва. В центральных отделах роговицы в свете щелевой лампы обнаруживаются участки поражения роговичного эпителия (пятнышки, штрихи, затем - мелкие пузырьки и поверхностные инфильтраты) по ходу нервных стволов, образующие фигуры в виде веточек различной конфигу-

рации. Характерными для древовидного кератита являются утолщения роговичных помутнений по ходу “веточек”. Васкуляризация роговицы, как правило, отсутствует. Однако в случаях, когда заболевание приобретает затяжной характер, к пораженным участкам начинают прорастать новообразованные сосуды, тактильная чувствительность роговицы резко снижена. Это характерно для всех форм герпетических кератитов.

При определенных условиях (например, недостаточная или неправильно проводимая терапия) патологический процесс может распространиться уже на поверхностные стромальные слои роговицы и вызвать в результате язвенное поражение в виде катрообразного (амебовидного) кератита. Многие авторы связывают переход древовидного кератита в катрообразный с применением в широких масштабах кортикостероидов. В этой форме заболевание длится месяцами, с кратковременными ремиссиями. В исходе - стойкое помутнение роговицы со значительным снижением остроты зрения.

Герпетический кератит стромальный является следствием активного распространения инфекции либо из эпителиального очага (типичный предшественник - тот же древовидный кератит), либо из переднего отдела сосудистого тракта. В первом случае патологический процесс индуцирует развитие метагерпетического, дисковидного, язвенного или интерстициального кератитов (кератоиридоциклитов). Во втором - буллезного, а также уже упомянутых выше дисковидного и интерстициального. По данным А.А. Каспарова (1994), эти клинические формы герпетических поражений роговицы встречаются с различной частотой. Так, в частности, метагерпетический кератоиридоциклит зафиксирован у 30 % обследованных больных, дисковидный - 25 %, буллезный - 22%, гипопионкератит -13 % и интерстициальный - еще у 5 %. В 5 % случаев заболевание протекает атипично.

Метагерпетический кератит, а тем более кератоиридоциклит, является тяжелой формой уже достаточно глубокого различной формы и величины язвенного поражения стромы роговицы. Заболевание склонно к рецидивированию, часто сопровождается болевым синдромом и развитием в конечном итоге выраженной васкуляризации роговицы.

Для *дисковидного кератита*, описанного впервые под таким названием в 1901 году Fuchs'om, характерна типичная клиническая картина. Заболевание начинается с отека эпителия в центре роговицы, который затем распространяется на строму. Это приводит к значительному утолщению роговицы, а затем формированию в средних ее слоях очага серовато-белого цвета с довольно четкими контурами.

Воспалительная реакция может быть выражена в разной степени. Вращание в роговицу глубоких сосудов происходит на поздних стадиях развития заболевания. Течение хроническое, упорное. Процесс завершается рубцеванием очага поражения.

Сравнительно редкой клинической формой является *стромальный очаговый кератит* (передний или задний), при котором в толще роговицы формируется белый инфильтрат, а эпителиальный покров остается интактным. Внешне изме-

нения в передних слоях роговицы напоминают те, что имеют место при дисковидном кератите, но они менее яркие.

Герпетическая язва роговицы развивается обычно из прогрессирующего древовидного кератита. Характеризуется длительным и вялым течением, без выраженного болевого синдрома. При присоединении суперинфекции появляются гнойная инфильтрация, заметно усиливается роговичный синдром, отчетливыми становятся симптомы иридоциклита. В передней камере глаза возможно появление гипопиона. Прогрессирующий лизис роговичной ткани чреват опасностью перфорации глаза с развитием эндофтальмита.

Буллезный кератоиридоциклит как ранний признак заднего герпеса роговицы впервые подробно описан А.А. Каспаровым (1972). Первые симптомы заболевания этого типа обнаруживаются при биомикроскопии. Поначалу они проявляют себя отеком эндотелия, к которому затем присоединяется нежная диффузная инфильтрация задних слоев роговицы в местах контакта ее с преципитатами. На этом участке срез роговицы утолщается и в эпителиальном слое над зоной поражения появляются достаточно крупные пузыри с прозрачным содержимым.

Интерстициальный диффузный кератоиридоциклит является, по сути, следствием крайне неблагоприятного течения “передних” и “задних” форм герпеса. Сопровождается диффузной инфильтрацией стромы роговицы с очагами некроза, а также развитием осложненной катаракты и вторичной глаукомы. Впрочем, офтальмогипертензия нередко сопровождает и другие клинические виды кератоиридоциклитов.

Герпетический кератит эндотелиальный - редкая форма поражения ВПГ, впервые описанная в 1924 году Schnyder'om (цит. по Кацнельсону А.Б., 1969). Развитие заболевания связано с проникновением возбудителя в роговицу из влаги передней камеры. У больных в свете щелевой лампы обнаруживают вуалеобразные помутнения в задних слоях роговицы и пузырьки эпителия.

Помимо описанных выше четких клинических форм поражения роговицы ВПГ, существует и множество переходных, в том числе и со стертыми признаками заболевания.

Дифференциальная диагностика должна проводиться с кератитами туберкулезной и люэтической природы, а также развившимися на почве опоясывающего лишая, осповакцины, эпидемического паротита (при дисковидном кератите).

Постгерпетическая кератопатия - не столь уж частая, но весьма тяжелая форма поражения роговицы в виде эпителиопатии или буллезно-эпителиальных изменений (Майчук Ю. Ф., 1973). Для обоих случаев характерна непрочность эпителиального покрова роговицы с периодическим появлением не только пузырей, но и участков дезэпителизации. Резко снижена и ее тактильная чувствительность. Заболевание имеет рецидивирующее течение и, как правило, приводит к значительному снижению остроты зрения.

Диагностика офтальмогерпеса

Распознавание герпетической природы заболевания глаза базируется на совокупном анализе и учете нескольких показателей: клинической картины, кото-

рая может быть очень типичной, и результатов дополнительных исследований клинико-иммунологического и сугубо лабораторного плана (рис. 5).



Рис. 5. Последовательность обследования больных с рецидивирующим офтальмогерпесом

Однако, несмотря на достоинства упомянутых выше современных методов диагностики офтальмогерпеса, нельзя не отметить значения такого технически простого, но недостаточно информативного способа исследования, как цитологический. Во многих лечебных учреждениях он все еще остается основным в обнаружении природы вирусного поражения тканей глаза.

Исследуют под микроскопом фиксированные окрашенные соскобы конъюнктивы или роговицы. Работами некоторых авторов было показано, что типичные цитоплазматические изменения в эпителии при офтальмогерпесе можно обнаружить уже в ранние сроки, примерно через сутки после заражения. Далее они сохраняются устойчиво в течение длительного времени после клинического выздоровления. Основные изменения касаются ядерной структуры клетки. Характерно появление многоядерных клеток. Их особенно много в острый период за-

болевания. Кроме того, ядро может принимать бобовидную или подковообразную форму, хроматин его разрыхляется, образует глыбки и распадается. Несколько реже удается обнаружить базофильные или эозинофильные ядерные включения (Муравьева Т.В., 1968; Кудояров Г.К., Каримов М.К., 1970; Blank H., Rake G., 1955; Kimura S., Thygerson P., 1955 и др.).

Изучение индукторов интерферона при экспериментальном офтальмогерпесе

Одним из наиболее частых проявлений герпетической инфекции является поражение тканей глаза (офтальмогерпес), составляющий от 20 до 50 % всех воспалительных заболеваний роговицы. Более чем у половины всех больных он склонен к рецидивам и нередко оставляет после себя тяжелые последствия (Сомов Е.Е., 1996). Трудности в лечении герпетических поражений глаз обосновывают актуальность новых эффективных препаратов для терапии этого заболевания.

В решении задачи освобождения организма “хозяина” от вируса можно условно выделить два направления: селективное воздействие на различные этапы репродукции ВПГ и повышение резистентности к вирусу на уровне клетки и организма инфицированного “хозяина” (Чижов Н.П., 1988). В рамках первого направления созданы и успешно применяются в клинической практике ряд химиопрепаратов с различным механизмом действия. Наиболее представительная группа соединений - аномальные нуклеозиды. Они являются антиметаболитами, т.е. неприродными соединениями, которые включаются в синтез вирусной ДНК, приводя к образованию дефектного генома и, следовательно, неинфекционного вируса. Они действуют на стадии репликации ДНК вируса, угнетая вирусную ДНК-полимеразу и обрывая синтез растущей цепи ДНК. Эта группа соединений включает в себя пиримидиновые аналоги нуклеозидов: иодооксиуридин, бромвинилдезоксисуридин, цитозинарабинозид, а также пуриновые аналоги: ацикловир, ганцикловир. Действие этих соединений реализуется в инфицированной клетке посредством вирусиндуцируемого фермента - тимидинкиназы (Balzarini et al., 1993), полифункционального комплекса, обладающего дополнительной дезоксицитидинкиназной, тимидинкиназной и фосфотрансферазной активностью (Jamielson A. T. et al., 1974, 1976; Chen M. S., Prusoff W.N., 1978). Тимидинкиназа последовательно фосфорилирует аналоги нуклеозидов до моно- ди- и трифосфатов. Последние являются активной формой препаратов, угнетающих репликацию вирусной ДНК герпесвирусов (Whitley R. J., Gnann J. W., 1992).

Второе направление представлено большой и разнообразной группой препаратов, которые не действуют непосредственно на вирус, но изменяют метаболизм клетки так, что репродукция вируса становится невозможной. Наиболее часто используемые в терапии герпетической инфекции интерферон и его индукторы отличаются универсальным противовирусным эффектом. Полагают, что антивирусная активность интерферона опосредована клеточными фермента-

ми (2', 5', - олигоаденилатсинтетазой и протеинкиназой), которые синтезируются после обработки клеток интерфероном. Первый их них синтезирует семейство 2', 5' - олигоаденилатов, которые активируют латентную эндонуклеазу, вызывающую деградацию вирусных мРНК. Вероятно, с этим связано отчетливое ингибирующее действие на репродукцию ВПГ 2', 5' - олигоаденилатов в опытах *in vivo* и *in vitro*, показанное в работе Fujinura (1989).

Из большого количества соединений, природных и синтетических, которые являются индукторами интерферона, в терапии герпетической инфекции используются: полудан (синтетический комплекс полирибоадениловой и полирибоуридиновой кислот, поли(А) -поли (У)), пирогенал и продигозан (липополисахариды бактериального происхождения), а также препараты, представляющие собой нативную двуспиральную РНК - ларифан (репликативная форма фага F2) и ридостин (дрожжевая двуспиральная РНК).

Экспериментальное исследование герпетического кератита на кроликах и морских свинках позволило выявить значительное усиление эффективности противовирусных препаратов типа аномальных нуклеозидов при сочетании их с индукторами интерферона, такими как ридостин и ларифан (Львов Н. Д. и др., 1989).

В последние годы врачи офтальмологи испытывают все большую потребность в новых средствах лечения вирусных заболеваний глаз. Одним из направлений такой терапии служит местное применение индукторов эндогенного интерферона. В настоящее время отдельные препараты (полудан, пирогенал, продигозан и др.) получили достаточно широкое клиническое применение (Сомов Е.Е., 1996). Эффективность их местного введения (и подконъюнктивальные инъекции) объясняют стимуляцией местного интерфероногенеза непосредственно в тканях глаза, преимущественно в его сосудистой оболочке, а также проникновением эндогенного интерферона через гематоофтальмический барьер (Каспаров А.А., 1994).

В настоящее время в терапии герпес-вирусных инфекций наиболее широко применяются*:

Полудан - комплекс полиадениловой и полиурициловой кислот. Применяется при герпетических кератитах, конъюнктивитах, иридоциклитах, невритах зрительного нерва. На курс лечения от 5 до 25 инъекций. Препарат индуцирует ИНФ- α и γ -типов.

Обладает защитным эффектом при герпесвирусных и арбовирусных инфекциях. Выпускается в виде лиофилизированного ампульного порошка по 10 мг; в виде мази в тубиках по 10 г. Содержание полудана в лекарственной форме не ниже 50 %.

Полигуацил - высокомолекулярный индуктор интерферона, представляет собой комплекс полирибогуаниловой и полирибоцитидиловой кислот. Выпускается в ампулах по 10 мг лиофилизированного порошка.

* См.: Противовирусные средства (Ершов Ф.И., 1993); Терапия герпетической инфекции (Исаков В.А., 1993); Офтальмогерпес (Каспаров А.А., 1994).

Препарат индуцирует поздний интерферон, пик продукции (60-120 МЕ/мл) отмечается через 18-24 часа. В органах, богатых лимфоидной тканью, максимум продукции ИФН отмечается через 48 часов.

Преимущественно препарат индуцирует α -тип ИФН. Гипореактивная фаза начинает выявляться на 3 сутки после индукции и длится 5-6 дней, после чего организм снова приобретает способность синтезировать ИФН.

Продигиозан - высокомолекулярный липополисахарид, выделенный из *Bact. prodigiosum*. Выпускается в ампулах по 1 мл 0,005% раствора.

Относится к группе бактерицидных препаратов с противовирусной активностью и средством, стимулирующим специфические и неспецифические факторы резистентности организма.

Противопоказания: поражение ЦНС, коронарная недостаточность.

Побочное действие: температурная реакция, ломота, боль в суставах, мышцах, головная боль. Обострение хронических заболеваний кишечника.

Ларифан - первый препарат из группы дс-РНК, обладающий интерферогенным действием, представляет собой двуспиральную РНК фага F2 *E.coli*.

Выпускается в ампулах по 10 мг лиофилизированного стерильного порошка; в виде мази 0,05 % в тубах по 25 г.

Препарат индуцирует α/β - тип ИФН, максимальное значение ИФН регистрируется в крови через 6-8 часов и достигает 60-120 МЕ/мл; через 24 часа - в сыворотке крови не определяется.

Обладает выраженным иммуностропным действием: стимулирует специфические и неспецифические звенья иммунитета, а также выраженным антибактериальным и антитуморогенным эффектом.

Препарат не рекомендуется применять при заболеваниях почек.

Ридостин - высокомолекулярный индуктор ИФН природного происхождения; дс-РНК, полученная из лизата киллерных дрожжей *S. cervisinae*. Выпускается в лиофилизированном виде в ампулах по 8 мг.

Индуцирует в организме ранний α/β -интерферон. Максимум накопления в сосудистом русле отмечено через 6-8 часов и составляет 30-130 МЕ/мл. Не определяется в кровотоке через 24 часа.

По действию препарат аналогичен ларифану.

Имунофан^{*} - синтетический препарат, содержащий в качестве действующего вещества гексапептид. Показана его иммуномодулирующая активность, дезинтоксикационное и противовоспалительное действие. Препарат снижает интенсивность пероксидации липидов, оказывает влияние на выработку активных форм кислорода нейтрофилами периферической крови, стимулирует продукцию противовирусных и антибактериальных антител у больных острыми и хроническими инфекциями.

Индукторы интерферона (циклоферон и полудан)

* См.: Слепцова О.С. с соавт. // Офтальмологический журнал. 1997. №1. С. 5-8.

в терапии экспериментального герпетического кератита

Появление нового высокоэффективного индуктора эндогенного интерферона альфа/бета типа - циклоферона, производимого НТФФ “Полисан”, закономерно поднимает вопрос о возможностях его использования в офтальмологической практике, в частности в лечении вирусных заболеваний глаз.

Материалом для исследования послужили 13 здоровых кроликов - альбиносов. У животных моделировали герпетический кератит путем нанесения культуры вируса простого герпеса на предварительно надсеченную роговицу левого глаза. Насечки (по две равной длины 2-2,5 мм) были выполнены скарификатором по взаимно перпендикулярным плоскостям в оптической зоне роговицы. В работе использовали вирус простого герпеса 1 типа штамма ЕС, выделенный от больной, страдающей рецидивирующим *herpes labialis*. Особенностью этого штамма является способность вызывать менингоэнцефалит при периферических путях заражения (Львов Н.Д., 1989).

Интактный правый глаз кроликов оставался контрольным.

Все животные были разделены на три группы (соответственно по 5, 3 и 5 кроликов). Третья группа кроликов, не получавших лечения, являлась контрольной.

Все кролики находились под ежедневным врачебным наблюдением, а на 4, 9, 11, 13, 16 и 23-й день эксперимента их осматривал врач-офтальмолог. Офтальмологическое обследование включало осмотр глаз в боковом (фокальном) освещении с использованием 0,1 % - раствора флюоресцеина-натрия - известного витального диагностикума нарушения целостности эпителия роговицы. При этом интенсивность прокрашивания роговицы определяли по четырехбалльной шкале: 0 - отсутствие прокрашивания; 1 - едва заметное нестойкое прокрашивание; 2 - выраженное поверхностное прокрашивание инфильтрата; 3 - резко выраженное прокрашивание воспалительного инфильтрата во всю толщину. Также по четырехбалльной шкале измеряли и плотность васкуляризации роговицы: 0 - отсутствие врастания сосудов в прозрачные слои роговицы; 1 - врастание в роговицу единичных сосудов; 2-вросшие в роговицу сосуды образуют “венчик”, в котором дифференцируются отдельные сосуды; 3-вросшие сосуды образуют сплошной красный “ореол” в прозрачных участках роговицы.

Аналогично описанным выше способом определяли и выраженность острого иридоциклита: 0 - отсутствие его признаков; 1 - ступенчатость рисунка радужки; 2 - то же в сочетании с миозом; 3 - резко выраженное воспаление переднего отдела сосудистой оболочки глаза в сочетании с выпотом фибрина в переднюю камеру или образованием гипопиона. Оценку воспалительных изменений конъюнктивы производили, ориентируясь на следующие параметры: 0 - отсутствие воспалительных изменений; 1 - воспалительная инъекция сосудов конъюнктивы; 2 - то же в сочетании с выраженной слизистым или слизисто-гнойным отделяемым из конъюнктивальной полости; 3 - то же в сочетании с хемозом.

На 4, 9, 14, 20 и 25-е сутки развития инфекции у животных брали мазки с зараженного глаза и использовали для прямого вирус выделения. Материал смыва

разводили в 1 мл питательной среды, содержащей 1% сыворотки крупного рогатого скота, 5 мкг/мл фунизона, 80 мкг/мл гентамицина и готовили ряд разведений: от 10^{-1} до 10^{-4} .

Культуру клеток карциномы легкого человека A549 заседали в 96-луночные планшеты по 100 мкл в лунку в концентрации 2×10^5 кл/мл и культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO_2 до образования монослоя.

Клеточный монослой отмывали от ростовой среды раствором Хенкса и в каждую лунку добавляли по 100 мкл соответствующих разведений вирусного инокулята, инкубировали 1 час при 37°C в атмосфере 5 % CO_2 , затем доводили объемом до 200 мкл поддерживающей средой, содержащей 1 % сыворотки крупного рогатого скота, 5 мкг/мл фунизона, 80 мкг/мл гентамицина. На каждое разведение исследуемого материала отводилось по 4 лунки. Учет результатов проводился на 7 сутки по наличию специфического вирусного ЦПД, с определением титров вируса, вызывающих поражение клеток в культуре.

Для выделения вируса из ткани мозга участок ствола мозга, изолированного на 11 день после заражения, объемом 1 см^3 был растерт в ступке и разведен в 3 мл поддерживаемой среды. Материал был центрифугирован в течение 30 мин при 6 000 об/мин, и из надосадка приготовлены серии разведений от 10^{-1} до 10^{-5} .

Гистологическое и электронномикроскопическое исследование течения офтальмогерпеса

Глазные яблоки животных, погибших в ходе опыта и выживших до конца эксперимента, фиксировали в жидкости Буэна, обезвоживали и заливали в парафин. Из приготовленных блоков готовили срезы толщиной 3-4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и анализировали под световым микроскопом. Морфологическому исследованию подвергали комплексы, состоящие из роговицы, конъюнктивы, радужной оболочки и передних отделов сетчатки.

Параллельные препараты готовили для исследования под электронным микроскопом. Для этого участки роговицы фиксировали 2,5 % раствором глутарового адельгида на какодилатном буфере с последующей дофиксацией четырехокисью осмия и контрастированием уранилацетатом, обезвоживанием и заливкой в эпон. Ультратонкие срезы тканей контрастировали цитратом свинца и исследовали под электронным микроскопом JEM-100S при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Клиническое течение экспериментального герпетического кератита

У всех кроликов в зоне “инфицированных” насечек роговицы на третий день эксперимента развился острый кератит, клинически выраженный в виде герпетического древовидного (у 8 животных: 61,5%) или не имеющего специфики округлого инфильтрата, достигающего 4-5 мм в диаметре (38,5%). Во всех случаях роговичные изменения сопровождались выраженной воспалительной реакцией со стороны конъюнктивы (хемоз, смешанная инъекция сосудов, слизистое

отделяемое). Далее воспалительные явления нарастали, формировался глубокий стромальный роговичный инфильтрат, прокрашивающийся раствором флюоресцеина-натрия и достигающий максимальной выраженности к 9-11 дню эксперимента. Одновременно развивались и явления иридоциклита: миоз, отек радужки (у 2 кроликов: 15,4%) и образование фибрина (и даже гипопиона) в передней камере. Следует отметить, что на 9-й день после заражения, у 6 животных (46,2%) на фоне максимально выраженных воспалительных изменений глазного яблока наступила генерализация герпетического процесса с развитием менингоэнцефалита, приведшего к их гибели. У остальных же выживших кроликов с 13-го дня заболевания наблюдалось постепенное уменьшение явлений раздражения глазного яблока: стихание явлений увеита, уменьшение хемоза, гиперемии конъюнктивы. Воспалительный инфильтрат роговицы постепенно уменьшался в размерах, начиналась его медленная эпителизация. В те же сроки на фоне уменьшения интенсивности смешанной инъекции сосудов глазного яблока наблюдали рост новообразованных сосудов среднего калибра в роговицу в виде плотного “частокола” по направлению от нижних отделов лимба в оптическую зону, к воспалительному инфильтрату (у 6 кроликов: 85,7%). При этом вокруг инфильтрата роговицы (преимущественно по его верхнему краю) неоваскуляризация роговицы была выражена максимально. В дальнейшем, начиная с 18-го дня наблюдения, отмечали запустевание большинства новообразованных сосудов, проходящих через периферические отделы роговицы от лимба к инфильтрату роговицы. При этом сохранялись лишь отдельные крупные сосуды, а также сеть новообразованных капилляров непосредственно у воспалительного инфильтрата роговицы. Завершался рассматриваемый процесс полной эпителизацией роговицы с формированием нежных субэпителиальных помутнений на месте воспалительного инфильтрата и облитерацией всех новообразованных сосудов роговицы.

Правый, контрольный глаз у всех животных на протяжении эксперимента оставался интактным.

Клиническое течение экспериментального герпетического кератита имело особенности в группах кроликов, на фоне лечения индукторами интерферона.

Динамика герпетического кератита в контрольной группе кроликов

Полученные при обследовании животных результаты представлены в таблице 10. Установлено, что размеры воспалительного инфильтрата роговицы животных оказались максимальными на 9-й день наблюдения, однако в рассматриваемой группе кроликов воспалительный инфильтрат имел все же больший объем. С 11-го дня наблюдения размеры инфильтрата существенно уменьшились, обозначилась тенденция к его рассасыванию. Прокрашивание инфильтрата, отмеченное с 4-го дня заболевания, оказалось максимальным на 9-й день, однако уже на 11-й день эксперимента воспалительный инфильтрат роговицы вовсе не

прокрашивался. Следует также отметить, что прокрашивание инфильтрата на 9-й день наблюдения в рассматриваемой группе кроликов было более выраженным, чем в опытах.

На фоне уменьшения размеров и “активности” воспалительного инфильтрата роговицы в контрольной группе кроликов также развилась его васкуляризация. Однако у последних вращение в роговицу сосудов отмечено только с 13-го дня заболевания.

Воспалительные изменения конъюнктивы, выявленные с 4-го дня наблюдения, достигали максимума на 9-й день эксперимента, а затем, по мере рассасывания воспалительного инфильтрата роговицы, быстро уменьшались. У одного кролика на 13-й день наблюдения отмечен интенсивный фолликулез в сводах конъюнктивы обоих глаз (наиболее выраженной на левом, зараженном), проследить динамику которого из-за скорой генерализации инфекции и гибели животного не удалось. Признаки иридоциклита, появившиеся и максимально выраженные на 9-й день заболевания, в дальнейшем имели тенденцию к уменьшению.

Следует отметить, что в рассматриваемой группе животных значительно чаще, чем у кроликов, получавших препараты интерфероногенов, развивалась генерализация герпетической инфекции, возникал менингоэнцефалит с последующей гибелью животных (80,0%). При этом три кролика погибли на 11-й день и один - на 16-й день эксперимента. Эти обстоятельства не позволили достоверно оценить дальнейшую клиническую динамику офтальмогерпеса у единственного выжившего “контрольного” животного.

Влияние циклоферона на течение экспериментального герпетического кератита

Полученные результаты представлены в таблице 12. Установлено, что воспалительный инфильтрат роговицы, достигший максимальной выраженности на 9-й день эксперимента, уже с 11-го дня (после трех инъекций циклоферона) начал уменьшаться в размерах. При этом наиболее заметная динамика наблюдалась в отношении прокрашивания инфильтрата: его площадь на 11-й день заболевания уменьшилась в 5 раз, хотя интенсивность прокрашивания дезэпителизированных участков инфильтрата несколько увеличилась. В дальнейшем с 13-го дня наблюдения (после четырех инъекций исследуемого препарата) выявлено существенное уменьшение размеров инфильтрата, а также площади и интенсивности его прокрашивания. Вместе с тем на 23-й день эксперимента увеличились размеры воспалительного инфильтрата роговицы.

Характеризуя неоваскуляризацию роговицы, следует отметить, что наиболее информативным ее параметром является плотность (интенсивность), которая прогрессивно нарастала с 9-го к 13-му дню заболевания, а затем постепенно уменьшалась к 23-му дню эксперимента, в то же время размер вросших в инфильтрат сосудов не изменялся.

Воспалительная реакция со стороны конъюнктивы кроликов (хемоз, инъекция сосудов), нарастала к 9-му и 11-му дню эксперимента, а затем (табл.12) достоверно уменьшалась к 23-му дню заболевания (после окончания курса введения циклоферона). Причем на 16-й день эксперимента (на фоне шести инъекций препарата) явления раздражения конъюнктивы, как и интенсивность прокрашивания воспалительного инфильтрата роговицы, усиливались, этому предшествовало увеличение размеров инфильтрата роговицы (описание выше). Признаки иридоциклита, появившиеся на 9-й день наблюдения, в рассматриваемой группе кроликов вскоре полностью исчезли и возобновились лишь на 23-й день эксперимента.

У двух кроликов, получивших по две подконъюнктивальных инъекции циклоферона, на 7-й и 9-й дни эксперимента наблюдалась генерализация герпетической инфекции с развитием острого менингоэнцефалита и последующим летальным исходом.

Влияние полудана на течение экспериментального герпетического кератита

Данные обследования 3 кроликов получавших подконъюнктивальные инъекции полудана, представлены в таблице 13. Максимального размера воспалительный инфильтрат роговицы достиг к 9-му дню заболевания, незначительно уменьшился на 11-й день, а затем наметилась отчетливая тенденция к его рассасыванию. При этом наибольшая площадь прокрашивания инфильтрата роговицы отмечена на 11-й день эксперимента (после трех инъекций полудана). Максимальная интенсивность прокрашивания сохранялась до 16-го дня наблюдения. При этом величина инфильтрата роговицы и интенсивность его прокрашивания к моменту завершения эксперимента была несколько меньше, чем у животных, получавших циклоферон.

Начало васкуляризации роговицы отмечено на 11-й день эксперимента. Ее плотность, которая достигла максимума развития на 13-й -16-й день. И лишь к 23-му дню заболевания отмечена тенденция к запустеванию сосудов вокруг инфильтрата роговицы.

Следует отметить, что незначительная воспалительная реакция со стороны конъюнктивы, с максимальным развитием на 4-9-й дни эксперимента, уже с 11-го дня наблюдения начала уменьшаться, а с 13-го дня была полностью купирована. В то же время явление иридоциклита в этой группе животных имело затяжное течение, сохраняясь и наблюдаясь до 16 дня заболевания.

На 11-й день эксперимента (на фоне трех инъекций полудана) у одного животного (33,3%) развилась генерализация герпетической инфекции с развитием менингоэнцефалита и летальным исходом.

Таблица 11

Динамика экспериментального герпетического кератита в контрольной группе кроликов (n=5)

Контролируемые параметры	Время после моделирования кератита (сут.)					
	4	9	11	13	16	23
Характеристика воспалительного инфильтрата роговицы:						
-размеры (мм)	2,01±0,52	6,13±0,73	3,0	3,0	0	0
-диаметр прокрашивающихся участков (мм)	1,76±0,63	5,13±0,76	0,0	0,0	0	0
-плотность васкуляризации (баллы)	0	0	0,0	1,0	0	0
Характеристика воспалительной реакции окружающих тканей глаза:						
-выраженность иридоциклита (баллы)	0	0,25±0,01	0,1	0,1	0	0
-выраженность воспаления конъюнктивы (баллы)	1,01±0,02	1,58±0,12	0,1	0,1	0	0
Развитие генерализации процесса (%)	0	0	60,0	-	80,0	-

Таблица 12

Динамика экспериментального герпетического кератита на фоне применения циклоферона (n=5)

Контрольные параметры	Время после моделирования кератита (сут.)					
	4	9	11	13	16	23
Характеристика воспалительного инфильтрата роговицы:						
-размеры (мм)	1,20±0,41	5,71±0,72	3,03±0,52	1,10±0,32	1,20±0,24	2,13±0,41
-диаметр прокрашивающихся участков (мм)	1,22±0,33	5,70±0,73	3,03±0,52	1,10±0,32	1,20±0,24	2,13±0,41
-интенсивность прокрашивания (баллы)	1,40±0,12	2,50±0,28	2,66±0,34	1,33±0,21	1,66±0,21	0,66±0,03
-плотность васкуляризации (баллы)	0	0,50±0,06	2,01±0,32	3,03±0,43	2,03±0,32	1,00±0,23
Характеристика воспалительной реакции окружающих тканей глаза:						
-выраженность иридоциклита (баллы)	0	0,27±0,05	0	0	0	0,20±0,03
-выраженность воспаления конъюнктивы (баллы)	0,93±0,02	1,42±0,23	1,55±0,24	0,44±0,06	1,11±0,34	0,33±0,05
Развитие генерализации процесса (%)	0	40,0	-	-	-	-

Характеристика лечебной эффективности используемых препаратов

При сравнительном анализе влияния исследуемых препаратов на клиническую динамику воспалительного инфильтрата роговицы установлено, что хотя величина инфильтрата, площадь и интенсивность его прокрашивания и были на 9-й день эксперимента более выражены у кроликов, получавших циклоферон, в дальнейшем явления кератита у них имели более благоприятное течение, чем на фоне лечения полуданом (табл. 14). Следует отметить, что максимальное развитие воспалительных явлений в роговице у кроликов, получавших полудан, наступало позже (на 3 сутки), в сравнении с первой группе животных. Как и васкуляризация воспалительного инфильтрата роговицы, отмеченная в первой группе кроликов на 9-й, а во второй - на 11-й день заболевания.

Воспалительные изменения конъюнктивы были минимальными и менее продолжительными (не дольше 11-го дня наблюдения) в группе кроликов, получавших полудан. В то же время явления острого иридоциклита, возникшего на 9-й день заболевания, у животных, получавших циклоферон, уже через 3 дня полностью исчезли, тогда как на фоне лечения полуданом они сохранялись до 16-го дня эксперимента. При этом в первой группе кроликов на 23-й день наблюдения вновь были отмечены признаки воспаления переднего отдела сосудистой оболочки глаза.

В контрольной группе генерализация герпетической инфекции глаза с развитием описанных выше исходов отмечена у 80% животных, против 40,0 и 33,3% животных, получавших циклоферон и полудан. Вместе с тем интенсивность воспалительных изменений роговицы, конъюнктивы и переднего отдела сосудистой оболочки глаза у животных контрольной группы была несколько меньшей в сравнении с группой животных, получавших циклоферон и полудан.

Таким образом, введение циклоферона привело к раннему уменьшению инфильтрата роговицы (начало васкуляризации и обратного развития сосудов) в сравнении с применением полудана (составив соответственно 9 и 11, 16 и 23 дня), а уменьшение воспалительных изменений (явления конъюнктивита и иридоциклита) наблюдали в группе животных, получавших циклоферон на 12-е сутки, тогда как у животных, получавших полудан, эти явления отмечены с 14-го дня, против 19-го дня начала стихания воспалительного процесса в группе контрольных животных.

Результаты патоморфологического исследования глаза контрольных животных и животных, подвергшихся воздействию препаратов

При исследовании роговицы пораженного глаза наблюдалась дисконфлексация эпителиального пласта с разрушением базальной мембраны, инфильтрацией

Таблица 13

Динамика экспериментального герпетического кератита на фоне применения полудана (n=3)

Контрольные параметры	Время после моделирования кератита (сут.)					
	4	9	11	13	16	23
Характеристика воспалительного инфильтрата роговицы:						
-размеры (мм)	2,0; 2,0; 2,0	4,0; 4,0; 5,0	4,0; 3,9	0,1; 2,0	0,001; 3,0	0,09; 3,0
-диаметр прокрашивающихся участков (мм)	2,0; 2,0; 2,0	5,0; 4,0; 0	4,0; 3,9	1,3; 0,01	0,001; 2,8	0,09; 0
-интенсивность прокрашивания (баллы)	2;2;2	3;0;2	2;3	2;3	2;3	1;0
-плотность васкуляризации (баллы)	0;0;0	0;0;0	1;1	2;2	1;3	0;3
Характеристика воспалительной реакции окружающих тканей глаза:						
-выраженность иридоциклита (баллы)	0;0;0	0;0;0	1;1	2;2	1;3	0;3
-выраженность воспаления конъюнктивы (баллы)	1;1;1	1;1;1	1;1	0;0	0;0	0;0
Развитие генерализации процесса (%)	0	0	33,3	-	-	-

Таблица 14

Сравнительная эффективность циклоферона и полудана в лечении герпетического кератита у кроликов

Исследуемый препарат	n	Контролируемые временные параметры (интервал, сут)					
		Инфильтрат роговицы				Уменьшение конъюнктивита и иридоциклита	Генерализация инфекции (%)
		Начало эпителизации	Начало рассасывания	Начало васкуляризации	Обратное развитие сосудов		
Циклоферон	5	11	11	9	16	12 (11-13)	40,0
Полудан	3	13	11-13	11	23	14 (11-16)	33,3
Контроль	5	11	11	13	16	19 (16-23)	80,0

эпителия и подлежащей соединительной ткани круглоклеточными элементами и нейтрофилами. Местами была отмечена полная деструкция пласта роговицы (язва). На поверхности роговицы наблюдали детрит, в котором обнаружены гиперхромные ядра, характерные для герпетического процесса. Вблизи патологических очагов отмечали новообразование сосудов и отек боуменовской мембраны, которая была вдвое шире по сравнению с нормальной. При этом наблюдалась резко выраженная гиперемия сосудов и воспаление конъюнктивы. В подлежащей соединительной ткани выявлены многочисленные нейтрофилы. Патологии сетчатки и радужки выявлено не было.

У животных, получавших циклоферон, отмечено усиление местной воспалительной реакции: в передней камере глаза обнаружены многочисленные лейкоциты. Роговица была истончена, ее поверхностный эпителиальный слой на большом протяжении оказывался слущенным. В конъюнктиве обнаруживали язву. Значительное количество лейкоцитов отмечали на боуменовской мембране.

На введение полудана у животных также отмечалось усиление местной воспалительной реакции и гнойный экссудат в передней камере глаза. Мощная воспалительная реакция сопровождалась дегенерацией эпителия. В строме эпителия обнаружены нейтрофилы и явно выраженное новообразование сосудов.

Начиная с 10 дня после заражения в контрольных и опытных группах животных гистологически наблюдали процессы регенерации роговицы на фоне уменьшения отека, запустения вновь образованных сосудов роговицы с изменением структуры эпителия. Воспалительная реакция в этот период оказывалась слабой и была представлена остаточными нейтрофилами. Роговица к этому сроку была выстлана однослойным регенерирующим эпителием, закрывающим пораженную область. Также отмечали расширение пространства между волокнами боуменовской мембраны.

К исходу опыта процессы регенерации и репарации поврежденной роговицы у всех групп животных были закончены. О перенесенной инфекции можно было судить лишь по остаточным изменениям. Эпителий роговицы был полностью восстановлен, однако субэпителиальная ткань оставалась слегка отечной. Воспалительной инфильтрации обнаружено не было. Общая структура глаза не отличалась от нормальной. Под эпителием были выявлены остатки мелких запустевших новообразованных сосудов.

На заключительном этапе эксперимента электронно-микроскопически были выявлены различия в структуре эпителиальных клеток роговицы в зависимости от степени остаточной васкуляризации боуменовской мембраны. Выявлены клетки ткани с большим количеством митохондрий по сравнению с интактной тканью, что является следствием глубоких изменений метаболизма клеток эпителия в процессе восстановления слоя роговицы.

Таким образом, в результате нанесения культуры вируса простого герпеса на предварительно надсеченную роговицу у всех кроликов получена модель герпетического эпителиального и стромального кератита, имеющего одинаковое фазное течение.

Существенных различий в течении патологического процесса у животных, прошедших лечение индукторами интерферона (полуданом и циклофероном по предложенной схеме) и животных, не подвергавшихся воздействию препаратов, обнаружено не было. Эти результаты согласуются с данными других авторов (Львов Н.Д. и др., 1979), использовавших в аналогичных исследованиях другие индукторы интерферона (ларифан и ридостин) и обнаруживших высокую их эффективность в лечении офтальмогерпеса при комбинации со специфическими противовирусными препаратами.

На фоне подконъюнктивального введения индукторов интерферона отмечена тенденция к снижению частоты генерализации инфекционного процесса с развитием менингоэнцефалита и гибелью животных, а также уменьшение при введении циклоферона сроков рассасывания воспалительного инфильтрата роговицы, его эпителизации и васкуляризации, по сравнению с животными, получавшими полудан.

Клиническое изучение циклоферона в терапии офтальмогерпеса (предварительные исследования)

Герпетические поражения глаз отличаются тяжелым, упорным рецидивирующим течением, нередко приводят к значительному нарушению зрительных функций, длительной временной или стойкой утрате трудоспособности. По материалам ВОЗ, герпесвирусные заболевания глаз являются главной причиной слепоты среди всех инфекционных поражений глаз (до 60% всей роговичной слепоты). Выделяют герпетические поражения конъюнктивы, склерозы, сосудистой оболочки, сетчатки, зрительного нерва. Описана ассоциированная герпесвирусно-бактериальная инфекция органа зрения. Офтальмогерпес осложняется стафилококковой и сине-гноющей инфекцией. Следует отметить, что эпителиальный дефект роговой оболочки при офтальмогерпесе является важным фактором, предшествующим вторичной бактериальной инфекции, следовательно, ускорение эпителизации имеет большое прогностическое значение.

Лечение офтальмогерпеса представляет трудную задачу. Этим объясняется обилие лекарственных препаратов и методов его лечения.

Особое место в лечении офтальмогерпеса занимают интерфероны и их индукторы, стимулирующие неспецифические факторы иммунитета. В качестве интерферогенов (ИГ) используются низкомолекулярные сополимеры поливинилпирролидона-ПВП (синоним гемодез), ИДУ-керезд. Отмечено более эффективное лечение ИГ по сравнению с ИФ и ИДУ. Побочных эффектов авторы не отмечают ни в экспериментальных, ни в клинических исследованиях.

Описан быстрый, на 3-4-е сутки лечения, положительный эффект применения ИГ и при эпидемическом кератоконъюнктивите, вызываемом аденовирусом.

Исследованиями последних лет установлено, что патологическое состояние иммунной системы организма является основополагающим в возникновении и развитии тяжелых хронических заболеваний.

Ряд работ свидетельствует о количественном и функциональном дефиците Т-лимфоцитов при рецидивирующем офтальмогерпесе.

Отмечена патогенетическая связь тяжести герпесвирусного процесса в глазу с функциональным состоянием центрального органа иммунитета-тимусом, контролирующим созревание и развитие иммунокомпетентных клеток.

Вместе с тем изменения иммунного гомеостаза предполагает коррекцию показателей нарушенного иммунного статуса прежде всего препаратами, относящимися к иммунокорректорам.

В 1987 году американские ученые назвали иммуномодуляторы модификаторами биологического ответа (biologic response modifiers B R Ms). Это очень широкое понятие, включающее препараты, стимулирующие и угнетающие иммунный ответ. Иммунокорректорами обозначают вещества, стимулирующие иммунный ответ при его снижении или восстанавливающие иммунный гомеостаз при повышении функции какого-либо звена системы иммунитета, повышающие или снижающие иммунные реакции в зависимости от дозы и условий применения.

Исследования проведены на базе офтальмологического отделения Калининградского военного госпиталя после тщательного обследования больных и клинико-лабораторной верификации диагноза. Все больные были информированы о проведении клинического исследования и разделены на две группы. В первой группе 18 больных получали циклоферон по разработанной схеме. Во второй 25 больных получали традиционную (базисную с плацебо) терапию.

Достоверные различия между группами по полу, возрасту, срокам заболевания отсутствовали. Все больные находились в остром периоде заболевания или обострении хронического процесса (период рецидива).

Ни один из больных в течение 2-3 месяцев до настоящего исследования не принимал препаратов интерферона, иммуномодуляторов, стероидных гормонов.

Проводили стандартное офтальмологическое обследование с измерением остроты зрения, рефрактометрией, исследованием чувствительности роговицы, поля зрения, показателей внутриглазного давления.

В динамике наблюдения проведено изучение показателей контрастной чувствительности органа зрения для контроля восстановления зрительных функций.

По степени поражения роговицы условно выделили 4 степени тяжести поражения: до 25 % площади роговицы - 1-я степень, до 50 % - 2-я, до 75 % - 3-я и при тотальном поражении - 4 степень.

Использован метод клинического наблюдения и общеврачебного осмотра, клинические, биохимические исследования крови по стандартным методикам. До и после лечения проводили исследования показателей иммунологической реактивности по стандартным методам.

Циклоферон применялся по схеме:

Внутривенно по 250 мг один раз в сутки через день в течение 7-10 дней в зависимости от тяжести воспалительного процесса. Курсовая доза состав-

ляла от 1250 до 2500 мг. Также использовали электрофорез циклоферона эндоназально с положительного полюса, через день в течение 10 суток.

Анализ клинических результатов показал, что лечение циклофероном дало положительный эффект у 17 больных (94,4%).

При сравнении результатов лечения по стандартным критериям выявлено достоверное уменьшение сроков стихания воспалительных явлений и эпителизации при применении циклоферона. Этот эффект отмечен главным образом при поверхностных кератитах.

Острота зрения повысилась в первой группе у 11 (91,6%) больных, не изменилась у 1-го больного. Во второй группе острота зрения повысилась у 3 больных, не изменилась у 3.

Назначение циклоферона по 2,0 мл внутривенно через день в течение 5-10 дней не вызывает у больных осложнений, ухудшения симптоматики основного заболевания и самочувствия. Показатели внутриглазного давления, поля зрения, рефракция не ухудшались. Не отмечено аллергических реакций на препарат и возникновения побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Дважды, в наиболее тяжелых клинических случаях (угроза перфорации роговицы) препарат применен по 2,0 мл внутривенно ежедневно в течение 10 дней. Побочного действия не отмечено.

Таблица 15

Результаты лечения больных с поверхностными герпетическими кератитами

Препарат	Число больных	Средний срок (в днях)			
		Эпителизация	Резорбция инфильтрата	Начало ремиссии	Койко-день
Стандартная терапия с плацебо	25	16,3±1,2*	21,8±2,0*	10,6±1,1*	22,4±1,4*
Циклоферон	12	7,7±0,8*	11,8±0,7*	3,8±0,3	12,9±1,6*
**Полудан	65	8,6±0,9	12,5±1,0	4,0±0,3	14,6±12

Примечания. ** Данные А.А.Каспарова (1994); * $p < 0,001$ в сравниваемых показателях.

Таблица 16

Результаты лечения больных с глубокими герпетическими кератитами

Препарат	Число больных	Терапевтический эффект, (%)			
		Выраженный	Частичный	Отсутствовал	Побочные эффекты
Циклоферон	6	66,6	16,6	16,6	-
**Полудан	201	60,0	24,0	16,0	1-2

Примечания. ** Результаты лечения полуданом больных с глубокими герпетическими кератитами по А.А.Каспарову (1994г).

По данным А.А.Каспарова (1994), Е.Е.Сомова (1996), при лечении офтальмогерпеса высокоэффективен первый отечественный интерфероноген - полудан.

Препарат обладает высоким ингибирующим действием на ВПГ при отсутствии токсического эффекта.

Отмечено, что полудан и ацикловир (3% мазь) обладают равными возможностями при лечении древовидных кератитов. При раннем назначении полудана в виде субконъюнктивных инъекций излечиваются до 60 % больных с наиболее тяжелыми (глубокими) формами герпетического поражения роговицы. Токсических эффектов при лечении полуданом не отмечено. Установлено, что при лечении полуданом, так же как и при лечении ИДУ, ацикловиром, гарантировать отсутствие рецидивов не представляется возможным.

Аллергические реакции при применении полудана крайне редки (1-2 %) и исчезают при отмене препарата на 1-3 сутки.

Таблица 17

Показатели выработки эндогенного сывороточного интерферона у больных, получавших циклоферон

Период наблюдения	Выработка сывороточного интерферона (МЕ/мл)	
	В слезной жидкости	В сыворотке крови
Исходный фон	6,8	26,0
2-е обследование	4,5	33,0
3-е обследование	6,0	37,0
Окончание курса лечения	4,0	18,0

При исходном уровне обследования у больных отмечено повышение титров сывороточного интерферона в 1,6 и 6,5 раз (соответственно в слезной жидкости и сыворотке крови) в сравнении со здоровыми лицами. По окончании курса лечения уровень сывороточного интерферона в слезной жидкости нормализовался, а в сыворотке крови наметилась тенденция к его снижению (18,0 против 26,0 МЕ/мл).

Установлено, что при лечении поверхностных форм герпетического кератита выздоровление отмечено у всех больных, причем срок лечения почти в два раза ниже, чем в контрольной группе. Острота зрения повысилась у 11 больных, в одном случае она не изменилась, но установлено повышение контрастной чувствительности в области средних и высоких пространственных частот, что косвенно свидетельствует о повышении прозрачности роговицы.

При глубоких герпетических поражениях роговицы циклоферон не уступает по эффективности полудану. Предварительные данные исследования не позволяют делать окончательных выводов по применению препарата.

Таким образом, циклоферон 12,5 % в виде внутривенных инъекций достаточно эффективен при поверхностных формах герпетических поражений глаз и эффективен при более тяжелых, стромальных поражениях роговицы. По предварительным данным, циклоферон не менее эффективен, чем полудан.

Имеются возможности повышения эффективности применения циклоферона в лечении тяжелых форм офтальмогерпеса. Перспективным является сочетанная

терапия циклофероном с различными комбинациями противовирусных препаратов. Эти исследования будут продолжены.

Острая и хроническая герпетическая инфекция ЦНС*

Анализ клинической картины 109 больных позволил установить большое разнообразие неврологических нарушений и характера начала и течения герпетических поражений ЦНС. Так, при острых герпетических энцефалитах (ГЭ) у 25% больных наблюдается менингоэнцефалитическая форма со стадией общеинфекционных проявлений. Лишь спустя несколько дней развивались общемозговые нарушения. Менингеальный синдром был умеренно выражен, плеоцитоз не превышал $800 \times 10^{6/l}$, белок 1,7 г/л. Морфологические изменения характеризовались умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией мягкой мозговой оболочки, очагами пролиферации фибробластов и эндотелия кровеносных сосудов, в ядрах которых преобладали включения 1 типа.

В 62% случаев наблюдалось энцефалитическая форма, при которой доминировало внезапное начало с судорогами и нарушением сознания. Характерными для клинической картины были межъядерная офтальмоплегия, геми- и тетрапарезы с афатическими нарушениями. Морфологически в этих случаях преобладали стриарные некрозы в коре и очаги энцефаломаларии в сочетании с круглоклеточной инфильтрацией и наличием внутриядерных включений в нейтронах. В белом веществе полушарий отмечена демиелинизация. В сосудах головного мозга, преимущественно коры, наблюдали пролиферацию клеток эндотелия с облитерацией просвета сосудов и очагами фибриноидного некроза. При преимущественном поражении ствола имело место сочетание некротических процессов с периваскулярными инфильтратами.

В 13% случаев наблюдались энцефаломиелиты, преимущественно с нижними парализациями. Иногда развивался восходящий паралич Ландри. Морфологические изменения, наблюдаемые здесь, были сходны с таковыми при энцефалитической и менингоэнцефалитической формах и обнаруживались на разных уровнях спинного мозга и его оболочек.

Качественно другой тип клинической картины формировался при хронических герпетических поражениях ЦНС. Менингоэнцефалитическая форма здесь составила 20% наблюдений. Заболевание начиналось с умеренно выраженных общеинфекционных проявлений. Лишь спустя 1-2 недели, а иногда и месяцы развивались неврологические нарушения в виде легких парезов глазодвигательных нервов и пирамидной симптоматики. Менингеальный симптомокомплекс был слабо выражен. Однако в СМЖ плеоцитоз достигал $800 \times 10^{6/l}$ и более клеток, а содержание белка до 9,6 г/л. Отмечалось как рецидивирующее течение с благоприятным исходом, так и прогрессирующее с генерализацией инфекции в терминальной стадии. Здесь на фоне склероза мозговых оболочек, глиоза верх-

* Хмара М.Е. с соавт. // Нейроиммунология, нейроинфекция, демиелинизация. СПб., 1997. - С. 61-62.

них отделов коры наблюдали свежие морфологические изменения в виде небольших очажков некроза и лимфоплазмоцитарных инфильтратов. В ядрах нейронов и клеток макроглии преобладали включения 2 типа.

Более разнообразной оказались энцефалитическая форма (64% наблюдений). Нарушения профессиональных навыков, снижение памяти и другие признаки интеллектуального нарушения развивались исподволь, иногда на фоне субфебрилитета. У ряда больных отмечались фокальные эпилепсии с последующим развитием пирамидных гемипарезов. При актинетико-ригидном синдроме преобладали явления надъядерной дизартрии, гипомимии и элементы скованности. У 10 больных этой группы ведущими были стволые нарушения с развитием альтернирующих параличей различного уровня.

Характерными морфологическими признаками энцефалитической формы было преобладание периваскулярных инфильтратов, зачастую в виде муфт с наличием большого количества гемосидерофагов. Локализовались они главным образом в области полкорковых ядер и ствола. Слои коры определялись хорошо. При ствовой локализации процесса морфологические изменения были диффузными, причем признаки острого поражения (некроз, демиелинизация) зачастую были выражены более существенно.

У 16 % больных заболевание протекало в виде нисходящего, либо восходящего энцефаломиелита с поражением ядер лицевого и бульбарной группы ЧН в заключительной стадии. Здесь в мягкой мозговой оболочке был выявлен склероз с облитерацией субарахноидального пространства, местами по всему периметру спинного мозга.

Длительный и в ряде случаев псевдотуморозный тип развития процесса при энцефалитической форме ГЭ определял необходимость постоянной дифференциальной диагностики ее с интракраниальными опухолями. Морфологические исследования последних показали наличие включений, характерных для ВПГ и признаков хронического воспалительного процесса с выраженной пролиферацией эндотелия сосудов микроциркуляторного русла.

У 11 больных на фоне умеренно выраженных неврологических нарушений отмечалось явное преобладание интеллектуально-мнестической недостаточности. Заболевание начиналось исподволь и неуклонно прогрессировало. В этих случаях (при аутопсии) отмечали выраженный атрофический процесс с истончением извилин больших полушарий и заместительной наружно-внутренней гидроцефалией. В коре были выражены очаги выпадения нейронов различных слоев, трансформация ядер сохранившихся нейронов и клеток макроглии за счет включений 2 типа, вследствие чего клетки различных слоев становились одинаковыми и границы между слоями терялись. Кист, размягчений очагов гемосидероза обнаружено не было. Выявляемый спонгиоз носил очаговый характер и не сопровождался пролиферацией астроцитов. Указанные клинкоморфологические признаки дают основание рассматривать эту форму как медленную герпетическую инфекцию ЦНС.

Приведенные данные подтверждают наличие клинко-патогенетических вариантов острых и хронических поражений ЦНС. При острых формах, проте-

кающих с выраженными общеинфекционными и общемозговыми проявлениями, доминировали некротические, альтернативно-экссудативные процессы. В патогенезе хронических форм, развивающихся подостро либо исподволь, с рецидивирующим или неуклонно прогрессирующим течением, важное значение приобретает одновременное наличие цитопролиферативных и продуктивных изменений с элементами острого воспаления, обусловленных репродуцирующимся ВПГ. Приведенные сопоставления отражают сложность взаимодействия персистирующего вируса и организма. Естественно, из этого положения вытекает необходимость различных подходов к этиопатогенетической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Официальные препараты, применяемые для лечения различных клинических форм герпетической инфекции

Таблица

Препарат	Показания к применению	Побочный эффект
Ацикловир (ациклогуанозы, зовиракс, виролекс)	Генерализованные формы ВПГ-инфекции (поражение ЦНС, внутренних органов и т.д.); поражение кожи и слизистых оболочек, в т.ч. гениталий; офтальмогерпес; профилактика обострений ВПГ-инфекции у больных с иммунодефицитами различной этиологии, часто рецидивирующие поражениями гениталий	Слабость, сонливость, тремор, тошнота, рвота, нарушение функции почек, крайне редко острая почечная недостаточность, аллергические реакции, повышение уровня трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина. При приеме препарата указанные побочные эффекты развиваются крайне редко. При применении крема небольшое шелушение и сухость кожи. Крайне редко эритема. В местах нанесения 3% глазной мази незначительное жжение, редко поверхностная точечная кератопатия, не требующие прекращения лечения
Видабин (Вира-А, Ара-А; аденин-арабинозид)	Генерализованные формы ВПГ-инфекции (поражение ЦНС); герпетическая инфекция новорожденных; офтальмогерпес	Слабость, тремор, галлюцинации, психозы, снижение аппетита, диарея
Рибавирин (рибавидил, виразол, виремид и т. д.)	Генерализованные формы ВПГ-инфекции; герпетические поражения кожи и слизистых оболочек, в т. ч. гениталий; офтальмогерпес	Головные боли, повышение уровня билирубина в сыворотке крови, анемия
Цитарабин (Ара-Ц, цитозар)	Генерализованные формы ВПГ-инфекции (поражение ЦНС) (из-за высокой токсичности и иммуносупрессивного эффекта применяется только при указанных формах ВПГ-инфекции)	Анемии, лейкопении, тромбоцитопении, лихорадка, миалгия, боли в костях, грудной клетке, макулопапулезная сыпь, конъюнктивит, слабость

Окончание табл.

Препарат	Показания к применению	Побочный эффект
Фоскарнет (фосфоноформат, фоскавир)	Терапия ВПГ-инфекции у ВИЧ-инфицированных при развитии резистентности к ацикловиру; герпетические поражения кожи и слизистых оболочек, в т.ч. гениталий	Повышение уровня креатинина, острая почечная недостаточность, гипокальциемия, гиперфосфатемия, гипокалиемия, гипомagnesемия, нефрогенный диабет, развитие контактных дерматитов
Тромонтадин	Герпетические поражения кожи и слизистых оболочек, в т.ч. гениталий	Контактные дерматиты
Бонафтон	ВПГ-инфекция кожи и слизистых оболочек, в т.ч. гениталий; офтальмогерпес	Понос, головная боль, явления контактного дерматита
Алпизарин	Генерализованные формы ВПГ-инфекции; герпетические поражения кожи и слизистых оболочек, в т.ч. гениталий; офтальмогерпес	—
Хелепин	Герпетические поражения кожи и слизистых оболочек, в т.ч. гениталий	—
Флакозид	Герпетические поражения кожи и слизистых оболочек, в т.ч. гениталий	—
Флореналь	Офтальмогерпес	Жжение, контактный дерматит век
Оксолин	Герпетические поражения кожи и слизистых оболочек, в т.ч. гениталий; офтальмогерпес	Жжения в месте применения препарата
Теброфен	Герпетические поражения кожи; офтальмогерпес	Жжения в месте применения препарата
Идоксуридин (офкерещид, герплекс и др.)	Офтальмогерпес	Отек конъюнктивы, слезотечение, фотофобия, боли в глазу, редко помутнение роговицы

Варианты рациональной лекарственной терапии острых герпетических кератитов

Таблица

Основные препараты	Возможные побочные действия	Оптимальные комбинации препаратов	Эффективность использования (+/-)	
			Поверхностные формы	Глубокие формы
Химиопрепараты различных групп: Ацикловир (Зовиракс)	Жжение, точечная кератопатия	Интерфероны и их индукторы (особенно полудан), антиоксиданты	+	+
Видарабин (Ара-А) Офтан-ИДУ (Керецид)	Токсичен незначительно; точечная кератопатия, аллергизирующее действие	-“-	+	+
Трифторгимидин (ТФТ)	Раздражающее действие как и у ИДУ	-“-	+	-
Вирулекс		Интерфероногены	-	+
Бонафтон	Раздражение тканей глаз	Антиоксиданты	+	+
Флореналь	Жжение, дерматоз век, возможно развитие аллергической реакции	-“-	+	+/-
Теброфен	Кратковременное жжение слизистой оболочки глаза	-“-	+	-
Оксолин	Кратковременное жжение слизистой оболочки глаза	”	+	-
ДНКза	-	-	+	-
Интерфероногены: Полудан	Крайне редко вызывает аллергическую реакцию	Ацикловир, чигаин, ИДУ	+	+

Окончание табл.

Основные препараты	Возможные побочные действия	Оптимальные комбинации препаратов	Эффективность использования (+/-)	
			Поверхностные формы	Глубокие формы
Пирогенал	Иногда плохая переносимость при субконъюнктивальных инъекциях, обострение кератита	-	+	-
Продигозан	Необходимо определить переносимость препарата	-	+	-
Интерфероны: Лейкоцитарный альфа-интерферон активностью 200 ЕД/мл	-	Ацикловир, ИДУ или ТФТ; антиоксиданты	+	+/-
Лейкоцитарный альфа-интерферон активностью 10000МЕ/мл (интерлок)	-	-“-	+	+/-
α2В-ИФН Реаферон (1 млн ЕД в 1 ампуле)	Усиление роговичного синдрома, отек и гиперемия конъюнктивы	-“-	+	-
Берафон (аналогичен реаферону)	-	Ацикловир	+	-
Специфические иммунные средства: Противокоревой гамма-глобулин	-	Антивирусные химиопрепараты	+	-
Нормальный иммуноглобулин	-	-“-	+	-
Чигаин	-	Индукторы интерферона (полудан)	+	-

Библиографический список

1. Баринский И.Ф. // Современные аспекты применения интерферонов. - М., 1990.
2. Букринская А.Г. Вирусология. - М., 1986.
3. Дегтяренко Т.В. // Офтальмологический журнал. - 1997. - №1.
4. Дьяков С.И., Чижов Н.П., Сидоренко С.В. Современные антибиотики и противовирусные препараты в экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций. - Минск, 1988.
5. Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.Б. Противовирусные средства. - СПб., 1993.
6. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. - М., 1996.
7. Иванов О.Л. // Клиническая фармакология и терапия. - 1997. - № 2.
8. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Черных М.Д. Терапия герпетической инфекции. - СПб., 1993.
9. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Брызжикова Т.С., Черных М.Д., Абазова Ф.И. Принципы терапии больных простым герпесом. - СПб., 1993.
10. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. - М., 1994.
11. Каверин Н.В., Киселев Л.Л. Вирусология. - М., 1989.
12. Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д. // Клиническая медицина. - 1997. - № 1.
13. Логай И.М., Степаненко Г.В. // Офтальмологический журнал. - 1997. - № 1.
14. Рахманова А.Г., Пригожина В.К. Инфекционные болезни. - М.; СПб., 1995.
15. Романцов М.Г., Голубев С.Ю. Противовирусные средства. - СПб., 1996.
16. Слепова О.С., Кушнир В.Н., Лебедев В.В. и др. // Офтальмологический журнал. - 1997. - №1.
17. Сомов Е.Е. Герпетические и эпидемические вирусные кератоконъюнктивиты. - СПб., 1996.
18. Темичева Е.В. Интерфероновый статус при рецидивирующем герпесе гениталий и коррекция его нарушений: Автореф. дис.... к.м.н. - М., 1989. - 23с.
19. Фролов А.Ф. Практическая вирусология. - Киев, 1989.
20. Ярославский В.К., Исаков В.А., Семенов А.Е., Анчуков А.А. Герпетическая инфекция и беременность. - СПб., 1996.

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

Герпесвирусы человека	Обозначения	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом герпесвирусов
Вирус простого герпеса 1 типа	ВПГ-1	Лабиальный герпес Герпес кожи и слизистых Офтальмогерпес Генитальный герпес Герпетические энцефалиты
Вирус простого герпеса 2 типа	ВПГ-2	Генитальный герпес Неонатальный герпес
Вирус Varicella zoster (вирус опоясывающего лишая)	ВВЗ (ВОГ)	Ветряная оспа Опоясывающий герпес
Вирус Эпштейн-Барр	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз Назофарингиальная карцинома Лимфома Беркитта
Цитомегаловирус	ЦМВ	Врожденные поражения ЦНС Ретинопатии Пневмониты Гепатиты
Вирус герпеса человека 6 и 7 типов	ВГЧ-6 ВГЧ-7	Лимфотропные вирусы (предполагают этиологическую связь ВГЧ-6 с внезапной экзантемой, а ВГЧ-7 - с синдромом хронической усталости)
Вирус герпеса человека 8 типа	ВГЧ-8	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей. Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом

Средства терапии и профилактики герпетической инфекции

1. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
<i>А. Аномальные нуклеотиды</i>	<i>Б. Специфические ингибиторы</i>
Ацикловир (виролекс, зовиракс) Валцикловир (валтрекс) Фамцикловир (пенцикловир) Ганцикловир Видарабин Цитарабин Рибавирин Идоксифуридин Трифтортимидин Фоскарнет	Бонафтон Риодоксол Флореналь Теброфен Оксолин Алпизарин Флакозид Хелепин Тромантадин Дезоксирибонуклеаза Полирем Пандавир
2. СРЕДСТВА ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ И ИНТЕРФЕРОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	
<i>А. Специфические гамма- и иммуноглобулины</i>	<i>Б. Интерфероны и их индукторы</i>
Человеческий иммуноглобулин Цитотект (ФРГ) Интраглобин (ФРГ) Пентаглобин (ФРГ) Везикбулин (Болгария)	Человеческий лейкоцитарный интерферон Реаферон Ларифан Ридостин Виферон Циклоферон Лейкинферон Роферон-А Интрон А Веллферон Кагоцел Витамедин
3. ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ	
(а) Живые	
(б) Инактивированные	
(в) Рекомбинантные	

Классификация клинических форм герпетической инфекции у лиц с иммунодефицитными состояниями (Исаков В.А., Сафронова М.М., 1997)

1. ПРОСТОЙ ГЕРПЕС

◇ Атипические формы:

Зостериформный простой герпес (ПГ)

Герпетиформная (герпетическая) экзема Капоши

Язвенно-некротическая форма ПГ

◇ Генерализованные формы:

Висцеральная форма (менингит, энцефалит, гепатит и пр.)

Диссеминированная форма 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%.

2. ВЕТРЯНАЯ ОСПА - ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС

◇ Гангренозная форма

◇ Геморрагическая форма. Тяжелые осложнения: пневмония, энцефалит, миокардит, гепатит

◇ Язвенно-некротическая форма

◇ Генерализованная форма

3. ИНФЕКЦИЯ ВИРУСАМИ ЭПШТЕЙН-БАРР

◇ Септическая форма инфекционного мононуклеоза

◇ Лимфома Беркитта - новообразование челюсти

◇ Лейкоплакии слизистых оболочек языка, полости рта, реже половых органов

◇ Нозофарингеальная карцинома

4. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

◇ Генерализованная форма инфекции:

Гепатит (подострый и хронический)

Пневмония (в сочетании с бактериальными осложнениями)

Энцефалит

5. ИНФЕКЦИЯ ВИРУСАМИ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 И 7 ТИПОВ

◇ Генерализованные формы инфекции:

Энцефалиты

Пневмонии

Лимфаденопатии

Как следствие реактивации вирусов герпеса у больных с ИДС - лейкомия, лимфомы, после трансплантации органов, СПИД, коллагенозы и пр.

6. ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 8 ТИПА

◇ Генерализованная форма саркомы Капоши

Принципы этапного лечения и профилактики герпетической инфекции

I этап - ЛЕЧЕНИЕ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД БОЛЕЗНИ (РЕЦИДИВ)

1. Противогерпетические препараты (внутривенно, перорально, местно).
Обязательное увеличение дозы ХПП (в 2 раза по сравнению с лицами с нормальной иммунной системой) и продолжительности курса лечения и профилактики (недели, месяцы) у лиц с ИДС.
2. Природные антиоксиданты (витамины Е и С), курс 10-14 дней.
3. В случае выраженного экссудативного компонента показаны ингибиторы простагландинов (индометацин и др.), курс 10-14 дней.
4. Антивирусные (этиотропные) ХПП с различным механизмом действия применяются в сочетании с иммунобиологическими средствами: препараты ИФН или его индукторы, иммуномодуляторы.

II этап - ТЕРАПИЯ В СТАДИИ РЕМИССИИ, ПОСЛЕ СТИХАНИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ (РАННЯЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИЯ)

- Основная цель - подготовка больного к вакцинотерапии.
1. Иммуномодуляторы (возможно, те же, что и в остром периоде).
 2. Адаптогены растительного происхождения.
 3. При выраженной иммуносупрессии - гормоны тимуса (тималин и др.) коротким курсом.

III этап - СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ВАКЦИН (ИНАКТИВИРОВАННЫХ, РЕКОМБИНАНТНЫХ)

Цель вакцинации - активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма. Этот этап наступает после достижения стойкой клинико-иммунологической ремиссии (если это оказывается возможным).

IV этап - ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Преимущества комплексной терапии герпетической инфекции

1. Сочетанное применение противогерпетических химиопрепаратов и иммунобиологических средств обеспечивает аддитивный или синергидный эффект.
2. Снижение дозы противовирусного ХПП, а, следовательно, сокращение вероятности развития побочных эффектов, уменьшение токсического воздействия на организм больного.
3. Снижение вероятности возникновения устойчивых штаммов герпесвирусов к данному препарату.
4. Достижение иммунокорректирующего эффекта.
5. Сокращение продолжительности острого периода болезни и сроков лечения.

**Противовирусная терапия герпетической инфекции
у лиц с иммунодефицитными состояниями
(Исаков В.А., 1996)**

I. ПРОСТОЙ ГЕРПЕС.

1. **Ацикловир** (производство “Glaxo Wellcome”, Великобритания).

Лечебные дозы: по 400 мг 5 раз в сутки, курс 10-14 дней. Внутривенно по 500 мг/м² 3 раза в сутки, 10 дней.

Профилактические дозы: 400 мг 4 раза в день внутрь, курс несколько недель или месяцев.

2. **Валацикловир** (производство “Glaxo Wellcome”, Великобритания).

Лечебные дозы: по 500 мг 2 раза в сутки, курс 10 дней.

3. **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);
- **видарабин** 10 мг/кг массы тела 3 раза в день, внутривенно (в течение 10-14 дней).

II. ВЕТРЯНАЯ ОСПА - ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС

1. **Ацикловир.**

Лечебные дозы: по 800 мг 5 раз в сутки, 7-10 дней, либо по 250-500 мг/м² внутривенно 2-3 раза в день.

После трансплантации костного мозга: по 500 мг/м² 3 раза в день внутривенно, 7-10 дней; далее по 800 мг 5 раз в день в последующие 6 месяцев;

При неврологических осложнениях на фоне иммунодефицита - ацикловир внутривенно по 250-500 мг 3 раза в день, 7-10 дней при любых формах герпетической инфекции.

При постзостерной невралгии - по 800 мг 2 раза в день в течение 3-4 месяцев.

2. **Валацикловир** (производство “Glaxo Wellcome”, Великобритания).

Лечебные дозы: по 1000 мг 3 раза в день, 7 дней.

3. **Фамацикловир** (фамвир, производство SmithKline Beecham).

Лечебные дозы для взрослых: 250 мг 3 раза в день, 7 дней.

III. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

1. **Ганцикловир.**

Лечебная дозировка: 5 мг/кг массы тела внутривенно, 2-3 недели.

Профилактика рецидива: 5 мг/кг в неделю, в течение 4-5 месяцев.

2. **Фоскарнет** - является ингибитором ВПГ, ЦМВ, ВГЧ-6.

Лечебные дозы: 60 мг/кг массы тела 3 раза в день внутривенно (в течение 2-х часов), курс 10-14 дней.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение. Роль вирусов герпеса в патологии человека	3
Герпесвирусы. Классификация, свойства	4
Вирион. Морфологические субъединицы	9
Репликация герпесвирусов	10
Краткая вирусологическая терминология	12
Основы патогенеза вирусных инфекций	22
Иммунология герпетической инфекции	30
Изменения показателей интерферонового статуса при герпетической ин- фекции, разработка методических подходов для его коррекции	34
Клинические проявления герпетической инфекции	40
Эффективность мази, содержащей свиной лейкоцитарный интерферон	44
Эффективность применения мази, содержащей рекомбинантный альфа-2В- интерферон	46
Эффективность рекомбинантного α 2В-интерферона (виферона) в суппози- ториях	48
Информативно-регуляторная роль интерферонов в клеточных и межклеточ- ных взаимодействиях	50
Интерфероны, иммунное воспаление, иммунопатологические и репаратив- ные процессы	55
Циклоферон для лечения герпетической инфекции	57
Профилактика неонатального герпеса	59
Эффективность виферона при внутриутробных инфекциях	59
Клинические варианты офтальмогерпеса	62
Изучение индукторов интерферона при экспериментальном офтальмогерпе- се	67
Индукторы интерферона (циклоферон, полудан) в терапии эксперименталь- ного герпетического кератита	70
Клиническое течение экспериментального герпетического кератита	71
Характеристика лечебной эффективности используемых препаратов	76
Результаты патоморфологического исследования глаза контрольных жи- вотных и животных, подвергшихся воздействию препаратов	76
Клиническое изучение циклоферона в терапии офтальмогерпеса	79
Острая и хроническая герпетическая инфекция ЦНС	83
Заключение	86
Библиографический список	90

Приложение	91
------------------	----